DIE NATURWISSENSCHAFTEN

30. Jahrgang | 2. Januar 1942 | Heft 1—3

Adolf Windaus.

Zu seinem 65. Geburtstage am 25. Dezember 1941.

Von Otto Dalmer, Darmstadt.

Adolf Windaus, Professor der Chemie und Direktor des Allgemeinen Chemischen Universitäts-Laboratoriums in Göttingen, feiert am 25. Dezember 1941 seinen 65. Geburtstag. Weite Kreise der deutschen Naturwissenschaft sehen in Professor Windaus mit Stolz und Bewunderung einen ihrer hervorragendsten Forscher und Lehrer. Darüber hinaus verehren die vielen Freunde und Schüler, die das Glück hatten, ihm näherzustehen, in ihm den vornehmen, gütigen und gerechten Menschen, der als Wissenschaftler und Persönlichkeit stärkste Wirkung auf seine Umgebung ausübte.

Es erscheint unmöglich, in einem schmalen Rahmen das wissenschaftliche Lebenswerk von Windaus so darzustellen, daß daraus zugleich die außergewöhnlichen Schwierigkeiten der gelösten Aufgaben und die Wichtigkeit und Tragweite der endgültig errungenen Ergebnisse deutlich werden. Wenn im folgenden trotzdem versucht wird, einen Überblick über die wichtigsten Daten der akademischen Laufbahn und der wissenschaftlichen Arbeit zu geben, so geschieht das nicht so sehr in der Hoffnung, die überragende Forscherleistung erschöpfend würdigen zu können, sondern mehr in dem Bestreben, die Persönlichkeit des Forschers erkennbar zu machen.

Windaus hat, wie er selbst berichtet, weder in seinem Elternhaus — sein Vater war Fabrikant — noch auf dem Gymnasium in Berlin eine besondere Anregung zur Beschäftigung mit den Naturwissenschaften erfahren. Er selbst hat das nie als einen Mangel der Schule angesehen, sondern er schätzte vielmehr die breite und gediegene gymnasiale Bildung als eine wertvolle Grundlage für das naturwissenschaftliche Studium hoch ein.

Deutsche und ausländische Literatur, die den jungen Windaus besonders fesselten, erschienen ihm zu sehr als bloßes schönes Beiwerk des Lebens, als daß er sie zum Gegenstand beruflicher Arbeit in Betracht ziehen konnte. Die ersten großen Eindrücke, die für seine Berufswahl bestimmend wurden, waren die epochemachenden Ergebnisse der Arbeiten von Pasteur und Robert Koch. Er schöpfte daraus die Erkenntnis, die für seine ganze Lebensarbeit entscheidend wurde, daß die großen Entdeckungen, die dem Wohle der Menschheit dienen, nur möglich sind durch die Eroberung neuer Wissensgebiete durch den Forscher.

Diese Erkenntnis und die großen Männer, die sie verwirklichten, waren für Windaus ausschlaggebend für den Entschluß, Medizin zu studieren. In den vorklinischen Semestern in Freiburg und Berlin fühlte der junge Student bald, daß er der Anatomie und allen mehr beschreibenden Disziplinen des medizinischen Studiums nur wenig Interesse abgewinnen konnte, daß ihn dagegen die Probleme der Physiologie und der physiologischen Chemie aufs lebhafteste anzogen. Die damit angebahnte Wendung zur Chemie wurde stark gefördert durch die Vorlesungen von Emil Fischer, dessen Forschungen über die Zusammensetzung von komplizierten Naturstoffen unerwartete neue Einblicke in das chemisch-physiologische Geschehen gaben und Ausblicke und Aufgaben eröffneten, deren Grenzen nicht abzusehen waren. Die Begeisterung des großen Lehrers für die Leistungen der Chemie und sein Glaube, daß sie dazu berufen wäre, die Geheimnisse des physiologischen Geschehens zu enthüllen, ergriffen auch den angehenden jungen Forscher Windaus und erweckten ein für seine Lebensarbeit entscheidendes Interesse an den chemischen Problemen, die physiologischen Vorgängen zugrunde liegen.

Schon vor dem Physikum, das Windaus 1897 in Berlin ablegte, hatte er sich durch einen mehrwöchigen chemischen Kursus einen etwas tieferen Einblick in die Arbeitsweise des Chemikers verschafft, der ihn bestimmte, nunmehr die Chemie als Hauptfach seiner Studien zu wählen. Er arbeitete dann in den folgenden Jahren im Medizinisch-Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg unter Leitung von Kiliani, Authenrieth und Fromm und promovierte bereits Ende 1899 mit einer ihm von Kiliani übertragenen Untersuchung über die Herzgifte der Digitalispflanze. Anschließend an die Doktorpromotion folgte die Ableistung des militärischen Dienstjahres in Berlin und zugleich die Übernahme einer Assistententätigkeit bei Emil Fischer bis zum Ende des Sommersemesters 1901. Aus dieser Zeit im Berliner Institut gingen zwei Veröffentlichungen: „Über die Bildung der quarternären Ammoniumverbindungen des Anilins" hervor.

Ende 1901 kehrte Windaus nach Freiburg zurück mit dem Wunsche, sich dort zu habilitieren. Das Thema, für das er sich bei der Wahl eines eigenen Arbeitsgebietes nach Beratung mit seinem Lehrer Kiliani entschloß, erscheint ungemein kennzeichnend für den Ernst, mit dem er seine Aufgabe als Forscher auffaßte, und für die Unempfindlichkeit gegenüber der Verlockung leicht erreichbarer Ziele. „Über Cholesterin" lautete der Titel der Habilitationsschrift, mit der Windaus im Jahre 1903 die venia legendi in der medizinischen Fakultät der Universität Freiburg erwarb.

Damit war ein Arbeitsgebiet in Angriff genommen, das keineswegs leichte Erfolge versprach, denn alle früheren Versuche zur Konstitutionsaufklärung des an sich als Bestandteil der tierischen Zelle schon lange bekannten Cholesterins waren restlos gescheitert, und es gab keine Vermutung für eine Zugehörigkeit oder Analogie zu irgendeiner bekannten Stoffklasse. Das bedeutete für einen jungen unbekannten Privatdozenten die sichere Gewißheit, daß ihm in absehbarer Zeit wohl kaum ermutigende Fortschritte und für sein Bekanntwerden nützliche Publikationen beschieden sein würden. Wenn WINDAUS trotzdem sich einem so schwierigen Thema zuwandte, so war für ihn die Überzeugung maßgebend, daß ein Stoff, der so weitverbreitet im tierischen und in ähnlicher Form auch im pflanzlichen Organismus vorkommt, in engen Beziehungen zu anderen physiologisch bedeutsamen Verbindungen stehen müsse, und daß es daher von großer wissenschaftlicher Bedeutung wäre, seinen chemischen Aufbau kennenzulernen. Diese Erwartung hat sich bekanntlich später, wenn auch erst nach jahrzehntelanger schwierigster Forschungsarbeit, aufs glänzendste erfüllt. Zunächst aber galt es, ohne daß irgendein großes übergeordnetes Endziel erkennbar war, in mühevollster Kleinarbeit unter außergewöhnlichen präparativen Schwierigkeiten das unbekannte große Cholesterinmolekül anzugreifen und schrittweise die Geheimnisse seines Aufbaus zu enträtseln. Ehe die Fachwelt den Wert der hierbei geleisteten Forscherarbeit voll würdigen konnte, hätten vielleicht Jahre vergehen können, aber glücklicherweise konnte der junge Privatdozent schon bald nach seiner Habilitierung durch eine andere, gleichfalls physiologische Fragen berührende Untersuchungsreihe ihre Aufmerksamkeit nachdrücklich erregen.

Diese Arbeiten, die gemeinsam mit KNOOP unternommen wurden, gingen von dem Gedanken aus, man könne durch Einwirkung von Ammoniak auf Zucker natürliche Aminosäuren erhalten und so Übergänge von Zuckern zu Eiweißstoffen herstellen. Das durchaus unerwartete Ergebnis, daß nämlich die Zucker unter diesen Bedingungen in Imidazolderivate übergehen, veranlaßte WINDAUS und KNOOP zu untersuchen, ob der Imidazolring im Eiweiß vorgebildet sei. Hierbei wurde die wichtige Entdeckung gemacht, daß das Histidin ein Imidazolylalanin ist. Weitere Arbeiten über Imidazolderivate schlossen sich an. In ihrem Verlauf konnte WINDAUS als erster das für Physiologen und Pharmakologen so interessante Histamin auffinden und in einer auch technisch brauchbaren Weise zugänglich machen.

Bereits 1906 wurde WINDAUS zum a.o. Professor ernannt. Die systematischen Untersuchungen über das Cholesterin, die neben dem erfolgreichen Abstecher in das Imidazolgebiet beharrlich weitergeführt wurden, wurden ergänzt durch die Bearbeitung der Sterine des Pflanzenreichs, der Phytosterine. Von weiteren Naturstoffen, deren erfolgreiche Untersuchung noch in die Freiburger Zeit fällt, sei das Colchicin besonders hervorgehoben.

Im Jahre 1913 folgte WINDAUS einem Ruf als Nachfolger von PREGL auf dem Lehrstuhl für angewandte medizinische Chemie an die Universität Innsbruck, wo er jedoch nur 2 Jahre blieb, da ihn 1915 die ehrenvolle Berufung zum Nachfolger von WALLACH als Direktor des Allgemeinen Chemischen Universitätslaboratoriums nach Göttingen führte. Dem Göttinger Institut ist WINDAUS dann bis heute treu geblieben trotz wiederholter weiterer Berufungen. Daß er damit dem alten Ruhm, den der Lehrstuhl WÖHLERS und WALLACHS in der ganzen Welt genoß, neuen Glanz gegeben und erhalten hat, das haben ihm unter anderem auch die Göttinger Studenten in wiederholten begeisterten Huldigungen gedankt. Diese Huldigungen waren ein elementarer Ausbruch des allgemeinen, auch von den Studenten erlebten Gefühls, daß von der Persönlichkeit des gefeierten Lehrers und Forschers die tiefste und nachhaltigste Wirkung auf die zahlreichen Schüler und Mitarbeiter ausging, und daß seine Arbeit die scheinbar etwas alt gewordene organische Chemie zu neuem Reichtum erblühen ließ.

Die Untersuchungen über das Cholesterin gaben einen immer tieferen Einblick in den komplizierten Aufbau seines Moleküls und insbesondere auch in die eigenartigen sterischen Verhältnisse, für die es bis dahin kein Vorbild gab. Erst 1932 gelang die endgültige Konstitutionsaufklärung. Aber inzwischen hatten die scheinbar ganz akademischen und lebensfernen Arbeiten bereits eine Fülle wichtiger Erkenntnisse ermöglicht:

Im Jahre 1908 hatte WINDAUS festgestellt, daß Digitonin mit Cholesterin eine schwer lösliche Molekülverbindung bildet, die nicht mehr die hämolytische Wirkung des freien Digitonins besitzt. Dieser Befund war insofern interessant, als er eine chemische Erklärung für eine der wenigen bemerkenswerten physiologischen Wirkungen des Cholesterins, die entgiftende Wirkung auf Saponine, gab.

Im Jahre 1919 gelang die Überführung des Cholesterins in die Cholansäure, die von WIELAND dargestellte Grundsubstanz der Gallensäuren. Damit war die bis dahin nur vermutete Verwandtschaft des Cholesterins mit den Gallensäuren nachgewiesen und die entscheidende Feststellung gemacht, daß für den Übergang von einer Reihe zur anderen auch eine sterische Wandlung erforderlich ist. Nunmehr ließen sich die Ergebnisse, die bei der Konstitutionsaufklärung eines der beiden Stoffe erzielt wurden, auch für die Erforschung des anderen heranziehen.

Um einen klaren Einblick in die komplizierten sterischen Verhältnisse an den kondensierten Ringsystemen der Sterine und der verschiedenen natürlichen Gallensäuren zu gewinnen, nahm WINDAUS das Studium der cis- und trans-Verknüpfung von hydrierten Ringsystemen auf, das einen vollendeten Niederschlag in den wichtigen Arbeiten von W. HÜCKEL über cis- und trans-Dekaline und ähnliche Systeme fand.

Für die Cholesterin- und Gallensäurereihe konnte WINDAUS die Feststellung treffen, daß im Dihydrocholesterin, dem normalen Hydrierungsprodukt des Cholesterins, die Ringe A und B nach Art des trans-Dekalins verknüpft sind, während ihre sterische Anordnung im Koprosterin und in der Cholansäure dem cis-Dekalin entspricht. Das Koprosterin entsteht neben wenig Dihydrocholesterin als Produkt bakterieller Hydrierung des Cholesterins im Darm.

Der klare Einblick in diese schwierigen Stereoisomerieverhältnisse und die Schaffung sorgfältig kontrollierter präparativer Methoden für die Gewinnung der Abkömmlinge der cis- und der trans-Reihe im Sterin- und Gallensäuregebiet bildeten die Voraussetzung für die Erforschung anderer physiologisch sehr wichtiger Verbindungen, die, wie sich herausstellte, in engen strukturellen Beziehungen zu jener Stoffklasse stehen. In erster Linie sind hier die Untersuchungen über die Keimdrüsenhormone zu nennen, die BUTENANDT im Göttinger Institut auf Anregung von WINDAUS begann und in rascher Entwicklung zu den bekannten großartigen Erfolgen führte, die so bedeutungsvoll für Physiologie und Medizin wurden. Die Tatsache, daß auch andere Forscher, besonders im Ausland, sich lebhaft und erfolgreich an den Untersuchungen beteiligten, zeigt die weit ausstrahlende Wirkung der WINDAUSschen Forschungsergebnisse.

Ein anderes Gebiet, das auf Grund der bei den Sterinuntersuchungen gewonnenen Erkenntnisse erfolgreich bearbeitet werden konnte, ist die Konstitutionsermittlung der glukosidischen Herzgifte vom Digitalischarakter und der Saponine. Diese Stoffe sind Verbindungen von Zuckermolekülen mit charakteristischen zuckerfreien Bestandteilen, den Geninen. Durch den systematischen Abbau dieser Genine gelang es, Verbindungen zu erhalten, die mit wohldefinierten Abbauprodukten der Sterine und Gallensäuren identisch sind und wie diese das Cyklopentanophenanthrenskelett enthalten. In vielen Publikationen hat WINDAUS mit seinen Mitarbeitern die Frage der Konstitution der Genine behandelt, wobei als besonders erfolgreich die Arbeiten von TSCHESCHE im Göttinger Institut erwähnt werden müssen. Die hier gewiesenen Wege sind selbstverständlich auch rasch von anderen Forschern beschritten worden, die mit dem speziellen Studium dieser wegen ihrer außerordentlichen physiologischen Wirksamkeit so interessanten Stoffe beschäftigt waren.

Das berühmteste Ergebnis der WINDAUSschen Untersuchungen auf dem Steringebiet ist die Entdeckung des antirachitischen Vitamins als Bestrahlungsprodukt des Ergosterins sowie des 7-Dehydrocholesterins.

WINDAUS, dem es stets am Herzen lag, fremde Verdienste rückhaltlos zu würdigen, hat bei allen Berichten über seine Vitamin D-Arbeiten betont, daß er sie auf Grund der Vorarbeiten und auf Einladung von A. HESS, New York, aufgenommen habe, und daß in ihrem Verlauf ein Gedankenaustausch mit englischen Forschern stattgefunden habe, die sich ebenfalls mit der Frage nach der Natur des Vitamins D beschäftigten. Demgegenüber hat aber weder bei WINDAUS noch bei einem seiner Mitarbeiter je ein Zweifel darüber bestanden, daß die Auffindung des Ergosterins als Provitamin eine selbständige Leistung des Göttinger Arbeitskreises war, in dem auch der Physiker POHL mit spektrometrischen Untersuchungen einen wichtigen Beitrag leistete. Wie folgerichtig die Entdeckung des Vitamins D erfolgte, geht daraus hervor, daß die später von WINDAUS und Mitarbeitern gemachte Feststellung, daß auch das 7-Dehydrocholesterin durch Bestrahlung ein antirachitisches Vitamin liefert, welches sich dann als identisch mit dem überwiegend im Lebertran vorkommenden D-Faktor erwies, bereits im Januar 1927 bei der ersten Bekanntgabe über das Vitamin D aus Ergosterin als möglich vorausgesehen wurde.

Es mag sein, daß das Rätsel um die Natur des Vitamins D auch ohne die persönliche Mitwirkung von WINDAUS eines Tages gelöst worden wäre, sicher ist aber, daß es ohne die Voraussetzungen, die er durch die genaue Erforschung der Sterine geschaffen hatte, unlösbar gewesen wäre.

Nachdem WINDAUS auch das Vitamin D in den Kreis seiner Untersuchungen einbezogen hatte, ruhte er nicht, bis völlige Klarheit erzielt war über die chemischen Vorgänge beim Übergang des Provitamins in das Vitamin durch Ultraviolettbestrahlung. Er konnte bei diesem Vorgang eine ganze Reihe von nacheinander aus dem Ergosterin entstehenden Bestrahlungsprodukten feststellen und damit eine bisher einzigartige Photoreaktionskette in der organischen Chemie beschreiben. Da die Glieder der photochemischen Reihe, das Lumisterin, Tachysterin, Vitamin D_3 und die Suprasterine I und II, schließlich in ganz reinem kristallisiertem Zustande vorlagen — die größten Schwierigkeiten hatte das Vitamin D_3 selbst gemacht, dessen Kristallisation erst 4 Jahre nach seiner Entdeckung gelang —, konnte auch ihre Konstitution sichergestellt werden und damit der Vorgang der Photoaktivierung in die Klarheit wissenschaftlicher Erkenntnis gerückt werden. Dies war besonders bedeutungsvoll, da es nicht an Stimmen gefehlt hat, die die Vitamin D-Wirkung nur als den Ausdruck eines physikalischen Anregungszustandes des Ergosterinmoleküls deuten wollten.

Mit der restlosen Konstitutionsaufklärung des Cholesterins, des Ergosterins und der pflanzlichen Sterine sowie aller wichtigen Abkömmlinge und der als verwandt erkannten Stoffgruppen (Gallensäuren, Keimdrüsenhormone, Herzgifte) war das große Forschungsgebiet, das sich WINDAUS als junger Privatdozent gewählt hatte, restlos erschlossen. Er hatte, um mit seinen eigenen Worten zu sprechen, „sich nie um praktische Erfolge, sondern um wissenschaftliche Erkenntnis bemüht", getreu seiner Überzeugung, daß sie die unerläßliche Grundlage für den wirklichen Fortschritt darstellt.

Durch seinen Vorstoß in das unbekannte und so schwer zugängliche Gebiet der Sterine hat er es in reichstes chemisches Kulturland verwandelt, das über alle Erwartung hinaus Früchte des theoretischen Wissens und des praktischen Nutzens getragen hat.

Seit dem Jahre 1929 hatte WINDAUS mit einer Reihe von Mitarbeitern die Konstitutionsaufklärung des antineuritischen Vitamins B_1 in Angriff genommen, das zunächst vom chemischen Standpunkt aus sein besonderes Interesse erweckte, weil es nach der ursprünglich von JANSEN und DONATH angegebenen Formel $C_6H_{10}N_2O$ sich möglicherweise als ein Imidazolabkömmling erweisen konnte. Er fand aber sehr bald, daß die Formel der holländischen Forscher nicht richtig war, sondern daß das Molekül des Vitamins B Schwefel enthält und in Form des salzsauren Salzes die Bruttozusammensetzung $C_{12}H_{18}O_2N_4SCl_2$ besitzt. Für die endgültige Konstitutionsaufklärung, an der WILLIAMS, New York, wesentlich beteiligt war, waren entscheidend die Ergebnisse oxydativer und hydrolytischer Spaltungen, die den Aufbau des Vitamins aus einem Pyrimidin- und einem Thiazolring erkennen ließen. Damit war der Weg für die synthetische Darstellung des bis dahin sehr schwierig zugänglichen Vitamins gewiesen, der bekanntlich schnell zur technischen Gewinnung und damit zu einer großen Bedeutung von Vitamin B_1 in der Medizin führte.

Wenn ein Überblick über die Forschungsarbeiten und -ergebnisse, wie er hier versucht wurde, vielleicht einen Eindruck von der Persönlichkeit des Forschers vermittelt, so kann damit doch keineswegs alles das erfaßt werden, was WINDAUS seinen Mitarbeitern und Schülern als Vorbild, Lehrer und Freund bedeutet. Schon durch seine Vorlesungen und durch Vorträge komplizierteren Inhalts hat er immer wieder die Begeisterung seiner Hörer erweckt, denen der formvollendete, übersichtliche Aufbau ebenso wie die geniale Einfachheit und Klarheit der Darstellung geradezu zum künstlerischen Genuß wurden. Selbst die überlegte und nachdrückliche Sprechweise und die Gesten des verehrten Meisters haben gar manchen Schüler so gebannt, daß er sie bewußt oder unbewußt auch übernahm.

Wieviel stärker als dieser Einfluß der äußeren Form mußte die Wirkung der geistigen und charakterlichen Haltung sein! So wie der Wissenschaftler WINDAUS eine heftige Abneigung gegen die Beschäftigung mit amorphen und sonstigen nicht einwandfrei reinen und wohldefinierten Stoffen hatte und alle daraus gezogenen Schlußfolgerungen gering schätzte, so hatte er auch persönlich ein unbedingtes Bedürfnis nach Klarheit, Sauberkeit und Würde, das sich in seinem Institut ebenso wie in den Beziehungen zu anderen Fachgenossen geltend machte. Jeder unsachliche Streit war ihm verhaßt, und bei seiner Bereitwilligkeit, jede fremde Leistung anzuerkennen, ließ er sich kaum je auf die Verfechtung von Prioritätsrechten und auf die Beanspruchung von Arbeitsreservaten ein. Andererseits überließ er mit Vorliebe wichtige und aussichtsreiche Themen als selbständige Arbeitsgebiete begabten Mitarbeitern, die er im Interesse der Wissenschaft fördern wollte, wußte er doch, welch mächtige Triebfeder der Erfolg für den jungen Forscher darstellen kann. So wie er damit selbstlos auf sichere Möglichkeiten zur Mehrung eigenen Ruhmes verzichtete, so pflegte er auch ohne Rücksicht auf seine eigenen Arbeitswünsche seinen Mitarbeitern im Interesse der vielseitigeren Ausbildung einen Wechsel des Instituts anzuraten. Gar mancher, der aus eigenem Antrieb schwerlich das liebgewonnene Göttinger Institut verlassen hätte, hat dann diese weitsichtige Förderung mit besonderem Dank erkannt.

So hat die große Güte und die herzliche Teilnahme, mit der WINDAUS seinen Schülern und Mitarbeitern begegnete, zugleich mit dem tiefen Eindruck, den seine geistige Haltung als Mensch und Forscher ausübte, bei allen, die das Glück hatten, ihm in der Arbeit nahezustehen, eine Wirkung ausgeübt, die weit in die Zukunft ausstrahlt. In dem Gefühl herzlicher Dankbarkeit und Verehrung vereinigen sich die ehemaligen Mitarbeiter, wie kürzlich zum 60. Geburtstag, so auch jetzt zum 65. Geburtstag des Meisters, um ihm die herzlichsten Wünsche für sein persönliches Wohlergehen auszusprechen und der Hoffnung Ausdruck zu geben, daß sein reiches Wissen, seine Erfahrung und sein Können der deutschen Wissenschaft noch manches Jahr für die friedliche Aufbauarbeit nach siegreicher Beendigung des Krieges zur Verfügung stehen mögen.

Entwicklungslinien in der künstlichen Darstellung natürlicher Steroidhormone.

Von ADOLF BUTENANDT, Berlin-Dahlem.

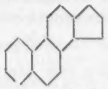
Im Jahre 1935 war mit dem Abschluß der Konstitutionsermittlung der *Keimdrüsenhormone* und den ersten erfolgreichen Versuchen zu ihrer künstlichen Herstellung aus *Sterinen* ein erster Abschnitt in der chemischen Bearbeitung dieser Wirkstoffe der Steroidgruppe vollendet. Über den damaligen Stand der Forschung wurde in dieser Zeitschrift in dem Aufsatz „Ergebnisse und Probleme in der biochemischen Erforschung der Keimdrüsenhormone" berichtet [BUTENANDT[1]) 1936]. Einem vielfach geäußerten Wunsch der Schriftleitung, anknüpfend an jene Zusammenfassung gelegentlich wieder Rückschau über Teilgebiete der Steroidchemie zu halten, möchte ich aus Anlaß des 65. Geburtstages von ADOLF WINDAUS nachkommen und im folgenden versuchen, die Ent-

[1]) Naturwiss. **24**, 529 u. 545 (1936).

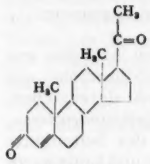
wicklung zu kennzeichnen, die sich in der *künstlichen Darstellung der Steroidhormone* und ihrer nächsten Verwandten in den letzten 5 Jahren vollzogen hat. Die Betrachtung knüpft jeweils an Problemstellungen an, die im Dahlemer Institut Bearbeitung oder besonderes Interesse fanden; sie will die Linien der Entwicklung zu den uns wesentlich erscheinenden Ergebnissen dieses Teilgebietes aufzeigen, ohne eine auch nur annähernd vollständige Übersicht der sehr umfangreichen Literatur zu vermitteln.

I.

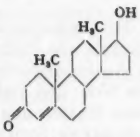
Ende 1935 war die stoffliche Natur der 3 uns bekannten Keimdrüsenhormone *Oestradiol*, *Progesteron* und *Testosteron* sichergestellt; sie waren als nahe Verwandte der Sterine, Gallensäuren, neutralen Saponine, Digitalis-Herzgifte und der D-Vitamine erkannt, mit denen sie gemeinsam die *Gruppe der Steroide* bilden, zu der man alle Derivate des Vierringsystems *Steran* zählt:



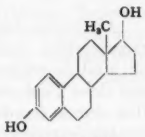
Steran-Skelett.



Progesteron.



Testosteron.



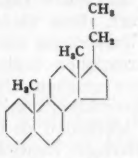
Oestradiol.

Es sei nochmals auf die auffallend geringfügigen chemischen Unterschiede hingewiesen, die in den Strukturen der 3 Keimdrüsenhormone zur Ursache für so verschiedenartige physiologische Wirkungen werden: Ersetzt man im weiblichen Keimdrüsenhormon *Progesteron*, das für den Umbau der Gebärmutterschleimhaut zu einem Eibett und damit für Eintritt und Erhaltung der Graviditat notwendig ist, die $-COCH_3$-Gruppe am Fünfring durch eine Hydroxylgruppe, so erhält man das männliche Sexualhormon *Testosteron*, unter dessen Wirkung die männlichen Genitalorgane und die sekundären männlichen Geschlechtscharaktere ausgebildet werden, und lediglich eine Abspaltung von CH_4 aus dem Molekül des Testosterons führt formal zum Follikelhormon *Oestradiol*, das für Wachstum von Uterus, Vagina und Brustdrüse verantwortlich ist. Diese Erkenntnisse im Gebiet der Steroidhormone haben in den letzten Jahren eine wesentliche Erweiterung erfahren durch die Isolierung und Konstitutionsermittlung der *Inhaltsstoffe der Nebennierenrinde*, die in erster Linie von T. REICHSTEIN, E. C. KENDALL und O. WINTERSTEINER bearbeitet wurden[2]).

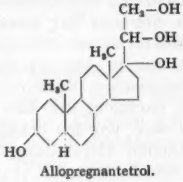
[2]) T. REICHSTEIN, Chemie des Cortins und seiner Begleitstoffe. Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. 1, 334 (Leipzig 1938).

II.

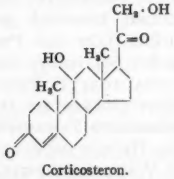
Die Nebennierenrinde stellt ein lebensnotwendiges Organ dar. Da sich die schweren Stoffwechselstörungen, die nach Nebennierenexstirpation auftreten und den schnellen Tod des Versuchstieres zur Folge haben, durch Extrakte der Nebennierenrinde vollkommen beheben lassen (F. A. HARTMAN, W. W. SWINGLE und J. J. PFIFFNER), mußte die Bedeutung der Nebennierenrinde in der Produktion eines lebenswichtigen Inkrets liegen. Systematische Fraktionierung von Nebennierenextrakten hat zur Auffindung sehr zahlreicher (etwa 25) neuer Steroide geführt, die untereinander auf das nächste verwandt sind und sich sämtlich vom *Grundkohlenwasserstoff Pregnan* $C_{21}H_{36}$ ableiten, der aus dem Steran durch den Eintritt von 2 Methyl- und 1 Äthylgruppe hervorgeht und auch dem Schwangerschaftshormon Progesteron zugrunde liegt. Die aufgefundenen Inhaltsstoffe der Nebennierenrinde, die man zur *„Cortingruppe"* zusammenfassen kann, stellen sauerstoffreiche, gesättigte oder ungesättigte Derivate des Pregnans dar; die wichtigsten Vertreter unter ihnen liegen im *Corticosteron* und *Desoxycorticosteron* vor, die sich im tierphysiologischen Versuch als die bisher bedeutendsten Träger der hormonalen Wirksamkeit der Nebennierenrinde erwiesen haben. Die zahlreichen übrigen Pregnanderivate der Nebennierenrinde sind im Lebenserhaltungstest am nebennierenlosen Versuchstier physiologisch schwach wirksam oder völlig wirkungslos. Von den aufgefundenen Typen seien noch das *17-Oxy-progesteron* und das *17, 21-Dioxyprogesteron* und als Vertreter der gesättigten Alkohole das *Allopregnantetrol* erwähnt:



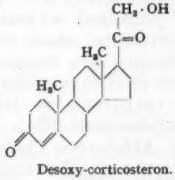
Pregnan-Skelett.



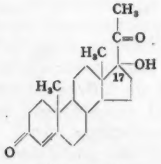
Allopregnantetrol.



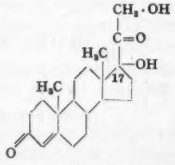
Corticosteron.



Desoxy-corticosteron.



17-Oxyprogesteron.



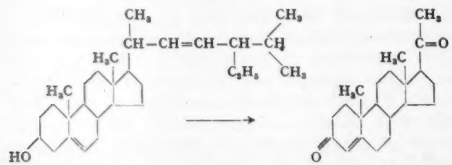
17, 21-Dioxy-progesteron.

Vergleicht man die Strukturformeln der genannten Inhaltsstoffe der Nebennierenrinde mit der des Progesterons, so wird ersichtlich, daß sich die physiologisch bedeutsamen Vertreter formal aus dem Gelbkörperhormon durch den Eintritt von 1 oder 2 Hydroxylgruppen ableiten lassen. Im vorliegenden Fall entscheidet somit allein die Zahl der Hydroxylgruppen im Molekül darüber, ob die betreffende Verbindung als stoffwechselsteuernder Wirkstoff der Erhaltung des Individuums (Corticosteron, Desoxy-corticosteron) oder als ein die Schwangerschaft vorbereitendes und schützendes Hormon (Progesteron) der Erhaltung der Art zu dienen hat!

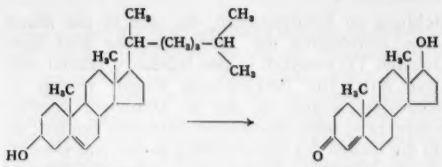
Das charakteristische Kennzeichen für die Struktur der hoch wirksamen Nebennierenrindenhormone ist die Nachbarstellung einer Karbonylgruppe zu einer primären Alkoholgruppe. Diese α-Ketolgruppierung scheint für die physiologische Wirksamkeit dieser Stoffe mit verantwortlich zu sein. Nach den augenblicklich herrschenden Anschauungen kann man annehmen, daß die Wirkstoffe der Nebennierenrinde für die Phosphorylierungsvorgänge im Stoffwechsel unentbehrlich sind (F. VERZÁR). Da alle wichtigen Auf- und Abbauvorgänge im Reich des Kohlenhydratstoffwechsels mit Phosphorylierungsvorgängen Hand in Hand gehen, wird es verständlich, daß beim Ausfall der Nebennierenrindenfunktion der gesamte Energie- und Erhaltungsstoffwechsel des Organismus geschädigt wird.

III.

Die Verwandtschaft der Keimdrüsen- und der Nebennierenrindenhormone mit den im Tier- und Pflanzenreich weitverbreiteten und leicht zugänglichen *Sterinen* hat dazu geführt, diese als Ausgangsmaterial zur künstlichen Darstellung der zumeist nur in kleinen Konzentrationen faßbaren physiologischen Wirkstoffe heranzuziehen. Nicht lange, nachdem der Bau der Steroidhormone bekannt war, wurden erfolgreich Methoden zu ihrer künstlichen Herstellung aus Sterinen entwickelt. Nachdem L. RUZICKA (1934) durch die Darstellung des *Androsterons* aus *epi*-Dihydrocholesterin das erste hormonal wirksame Steroid künstlich gewonnen hatte, wurde im gleichen Jahr das *Progesteron* aus dem Stigmasterin der Sojabohne dargestellt (BUTENANDT und WESTPHAL 1934; E. FERNHOLZ 1934), und ein Jahr später glückte die Bereitung des männlichen Sexualhormons *Testosteron* durch Abbau des Cholesterins (BUTENANDT und HANISCH 1935; RUZICKA und WETTSTEIN 1935):



Stigmasterin. Progesteron.



Cholesterin. Testosteron.

Nach diesen grundlegenden Ergebnissen sind im Gebiet der künstlichen Herstellung von Steroidhormonen vor allem die folgenden Probleme bearbeitet worden:

1. *Die Darstellung von Progesteron aus Cholesterin;* die Lösung dieser Aufgabe war notwendig, da die Gewinnung des Progesterons aus Stigmasterin an ein ausländisches, nicht in ausreichender Menge zugängliches Ausgangsmaterial geknüpft war.

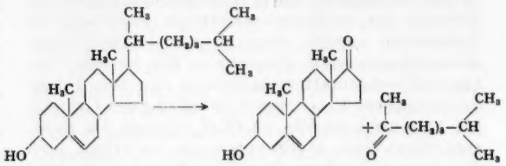
2. *Die künstliche Herstellung des Nebennierenrindenhormons* (Desoxycorticosteron).

3. *Die künstliche Herstellung des Oestradiols.*

4. Die Darstellung von Steroidhormonen unter Verwendung *enzymatischer Reaktionen.*

5. Die *Totalsynthese* von Steroidhormonen.

Als erstes Ziel der synthetischen Arbeiten war anzustreben, möglichst alle Steroidhormone aus ein und demselben Ausgangsmaterial darzustellen, aus dem *Cholesterin* bzw. aus *Dehydroandrosteron*, das durch oxydative Entfernung der Seitenkette des Cholesterins (SCHOELLER, SERINI und LOGEMANN 1934) ein technisch leicht zugänglicher Stoff geworden ist und bereits seit 1935 zur Gewinnung des Testosterons Verwendung findet:



Cholesterin. Dehydro-androsteron.

IV.

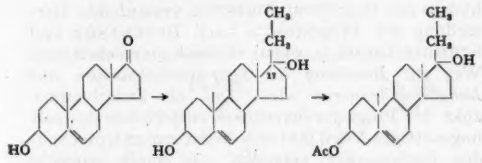
Die Darstellung von Progesteron aus Cholesterin.

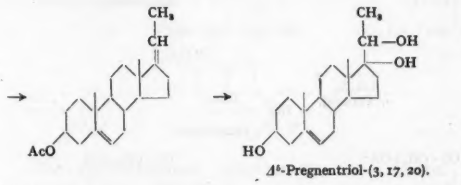
Als Ergebnis recht mühsamer, vieljähriger Arbeit mehrerer Laboratorien wurden verschiedene Wege zur Darstellung von Progesteron aus Cholesterin (Dehydroandrosteron) aufgefunden:

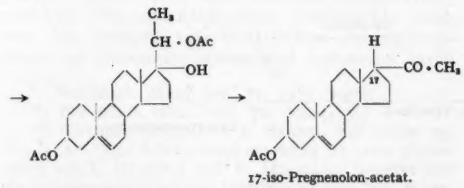
1. *Über Äthyl-Androstendiol* [BUTENANDT, SCHMIDT-THOMÉ und PAUL[3]) 1938/39]: Ein — auch in theoretischer Hinsicht interessanter — Weg geht vom *17-Äthylandrostendiol* aus, das aus De-

[3]) Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1313 (1938); **72**, 1112 (1939).

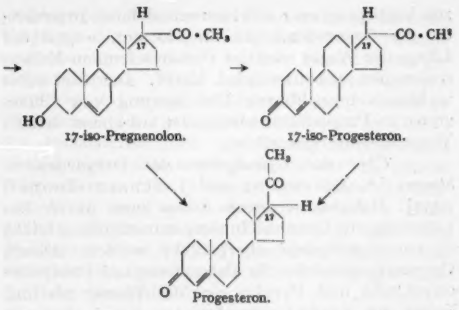
hydroandrosteron durch Umsetzung mit Äthylmagnesiumjodid leicht darstellbar ist. Das 3-Monoacetat dieses Alkohols spaltet beim Kochen mit Phosphoroxychlorid und Pyridin Wasser ab und geht in ein Acetat mit einer semicyclischen Doppelbindung am Fünfring über, an die man durch Umsetzung mit Osmiumtetroxyd die Elemente des Wasserstoffsuperoxyds addieren kann. Auf diese Weise gelangt man zum *Δ^5-Pregnentriol-(3, 17, 20)*, dessen Diacetat bei der Destillation mit Zinkstaub 1 Mol Eisessig verliert und ein *17-iso-Pregnenolonacetat* liefert. Oxydiert man das durch Verseifung des Acetats zu gewinnende *17-iso-Pregnenolon* in saurer Lösung, so geht es in das Schwangerschaftshormon Progesteron über, da neben der Dehydrierung der sekundären Hydroxylgruppe eine sterische Umlagerung am C_{17} unter der Einwirkung von Säure erfolgt. Durch Oxydation des *17-iso-Pregnenolons* mit Aluminiumisopropylat und Cyclohexanon oder durch Dehydrierung auf biologischem Wege[4]) mit Hilfe des *Coryne-Bakteriums Mediolanum* (vgl. später) kann man aus dem 17-iso-Pregnenolon ohne Umlagerung das *17-iso-Progesteron* gewinnen, das sich vom natürlichen Schwangerschaftshormon nur durch den räumlichen Bau am C_{17} unterscheidet. Dieses mit vergleichbaren Dosen am Kaninchenuterus unwirksame Isomere des Progesterons geht beim kurzen Erwärmen mit Säuren in das physiologisch wirksame Gelbkörperhormon über. Die folgende Übersicht unterrichtet über die Reaktionsfolge:



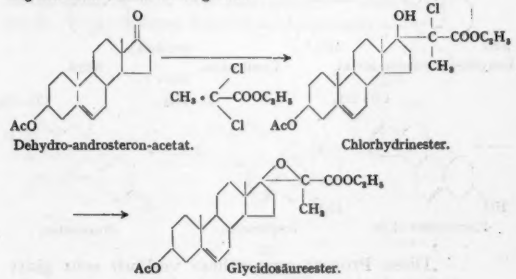




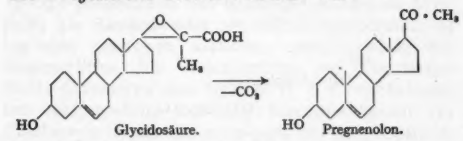
[4]) A. BUTENANDT u. H. DANNENBERG, unveröffentlicht.



2. *Über Glycidosäureester* [K. MIESCHER und H. KÄGI[5]) 1938/39]: Ein völlig anderer Weg zum Progesteron wurde durch eine an vielen Laboratorien untersuchte Umsetzung des Dehydroandrosterons mit Halogenfettsäureestern ausgearbeitet. Läßt man auf Dehydroandrosteronacetat *α, α-Dichlorpropionsäure-ester* in Gegenwart von Magnesiumamalgam einwirken, so erfolgt eine Kondensation zum *Chlorhydrinester*, der unter der Einwirkung von Alkali in den entsprechenden *Glycidosäureester* übergeht:



Nach energischer Verseifung zur freien *Glycidosäure* wird durch Erhitzen mit Chinolin auf 180 bis 200° unter Abspaltung von Kohlendioxyd ein Übergang in *Pregnenolon* erzielt, das als Vorstufe des *Progesterons* bereits bekannt war:



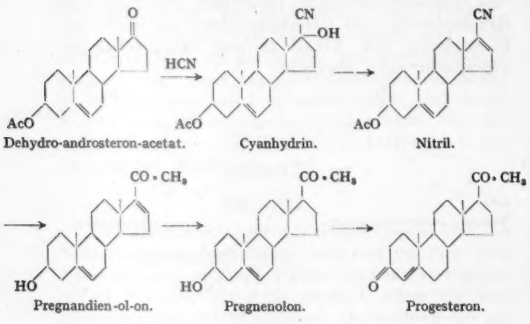
Die übersichtlich erscheinende Reaktion verläuft unter großen experimentellen Schwierigkeiten, die vor allem durch die Entstehung von schwer trennbaren stereoisomeren Kondensationsprodukten bedingt sind; außerdem führt die Decarboxylierung der Glycidosäure zu Umlagerungen im Kohlenstoffskelett, so daß die Reaktion nur zu einem Teil in der angegebenen Richtung verläuft.

Beide vorstehend besprochenen Methoden zur Überführung von Dehydroandrosteron in Progeste-

[5]) Helvet. chim. Acta **22**, 184 (1939).

ron beanspruchen nur wissenschaftliches Interesse, da die Gesamtausbeute an Hormon wegen der Länge des Weges oder der vorherrschenden Nebenreaktionen unbefriedigend bleibt. Das Ziel einer technisch brauchbaren Überführung von Cholesterin in Progesteron wurde erst auf einem dritten Wege einwandfrei gelöst.

3. *Über das Cyanhydrin des Dehydroandrosterons* [A. BUTENANDT und J. SCHMIDT-THOMÉ[6]) 1939]: *Dehydroandrosteron-acetat* kann durch Behandlung mit Cyankali in essigsaurer Lösung leicht in ein *Cyanhydrin* übergeführt werden. Dieses Oxynitril spaltet bei der Behandlung mit Phosphoroxychlorid und Pyridin ein Mol Wasser ab und liefert ein doppelt ungesättigtes *Nitril*, das mit Methylmagnesiumbromid sich leicht zu einem *Pregnandien-ol-on* abwandeln läßt. Bei der katalytischen Hydrierung in alkalischer Lösung kann man die Doppelbindung im Fünfring mit Wasserstoff absättigen und zu dem bekannten *Pregnenolon* gelangen, das durch vorsichtige Oxydation in *Progesteron* übergeht:



Diese Progesteronsynthese verläuft sehr glatt und gestattet, 40% des Dehydroandrosterons in Progesteron überzuführen; sie hat überdies noch dadurch zusätzliche Bedeutung bekommen, daß ihre Zwischenprodukte sich als geeignete Ausgangsmaterialien zur Darstellung von Inhaltsstoffen der Nebennierenrinde erwiesen haben.

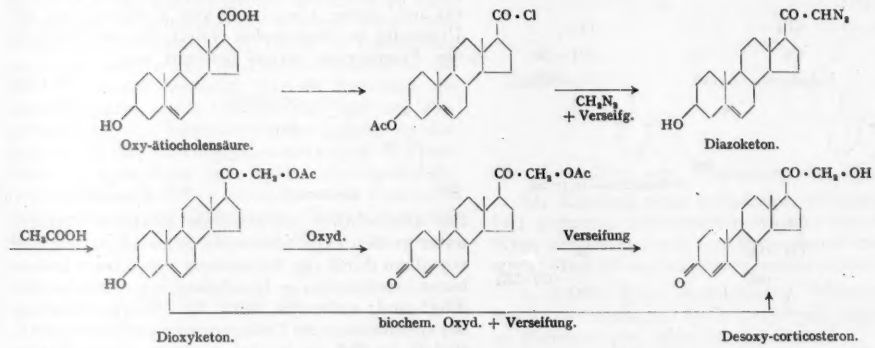
[6]) Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 182 (1939).

V.

Die Darstellung von Inhaltsstoffen der Nebennierenrinde aus Cholesterin.

T. REICHSTEIN, dem man neben E. C. KENDALL die bedeutendsten Ergebnisse in der Bearbeitung der Inhaltsstoffe der Nebennierenrinde verdankt, hat 1937 eine Synthese für die *Darstellung des Desoxy-corticosterons* ausgearbeitet, die dieses wichtige Hormon zu einem zugänglichen Therapeutikum gemacht hat[7]). Als Ausgangsmaterial verwendete er die *Oxy-ätiocholensäure*, die durch systematischen Abbau von Cholesterin oder Stigmasterin darstellbar ist. Ihr acetyliertes Säurechlorid liefert durch Umsetzung mit Diazomethan und vorsichtige alkalische Verseifung das entsprechende *Diazoketon;* dieses geht durch Erwärmen mit Eisessig in das partiell acetylierte *Dioxyketon* über, das durch Oxydation mit Chromsäure und anschließende Verseifung oder auch in einer einzigen Reaktion unter Einwirkung des *Coryne-Bakteriums Mediolanum*[8]) in Desoxy-corticosteron überzuführen ist (siehe untenstehende Übersicht).

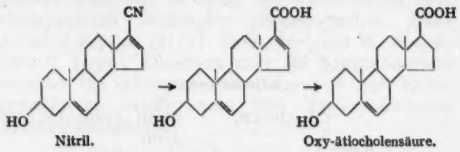
Das Ausgangsmaterial für diese wichtige Synthese nach REICHSTEIN, die *Oxy-ätiocholensäure*, ist durch direkten Abbau von Sterinen nicht allzu leicht zugänglich. Es war daher ein nutzbringender Fortschritt, daß die über das Cyanhydrin des Dehydroandrosterons verlaufende Darstellung des Progesterons nach BUTENANDT und SCHMIDT-THOMÉ (s. oben) zugleich einen einfachen Weg zur *Bereitung der Oxy-ätiocholensäure aus Dehydroandrosteron* wies: Das als Zwischenprodukt der Progesteronsynthese auftretende doppelt ungesättigte *Nitril* läßt sich leicht zur entsprechenden Carbonsäure verseifen, die durch partielle



[7]) M. STEIGER u. T. REICHSTEIN, Helvet. chim. Acta **20**, 1040 (1937).

[8]) L. MAMOLI, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1863 (1939).

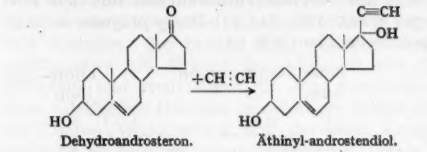
Hydrierung im Fünfring in die Oxy-ätiocholensäure übergeführt wird:



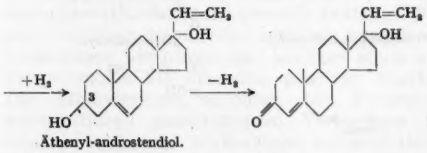
Nitril. Oxy-ätiocholensäure.

Damit wurde die Androsterongruppe unmittelbar mit der Corticosterongruppe verknüpft und ein Weg zur Darstellung des Desoxycorticosterons aus Dehydroandrosteron ermittelt [BUTENANDT und SCHMIDT-THOMÉ[9]) 1938].

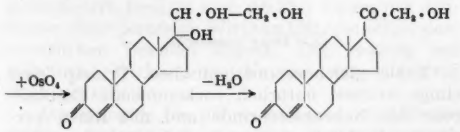
Von anderen Wegen, die dem gleichen Ziel galten, sei hier noch die methodisch bemerkenswerte Arbeit von A. SERINI[10]), W. LOGEMANN und W. HILDEBRANDT (1939) betrachtet, die das Additionsprodukt von Acetylen an Dehydroandrosteron, das *Äthinyl-androstendiol,* als Ausgangsmaterial benutzten[11]). Die Abwandlung zum Desoxy-corticosteron geschieht in folgenden Stufen: 1. Partielle Hydrierung zu *Äthenyl-androstendiol,* 2. Oxydation der Hydroxylgruppe am C_3 zur Carbonylgruppe, 3. Addition zweier Hydroxylgruppen an die Seitenkettendoppelbindung, 3. Wasserabspaltung zum *Desoxy-corticosteron:*



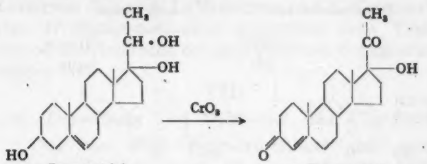
Dehydroandrosteron. Äthinyl-androstendiol.



Äthenyl-androstendiol.

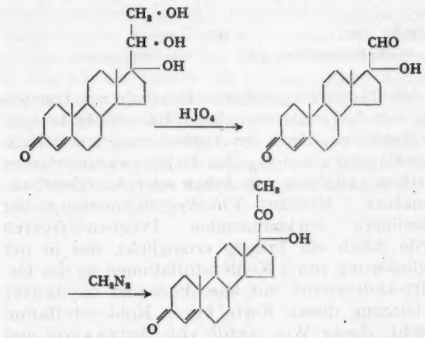


Die synthetischen Arbeiten in der „Cortingruppe" haben sich nicht auf das therapeutisch wichtige Desoxy-corticosteron beschränkt; auch von den übrigen sauerstoffreichen Pregnanderivaten der Nebennierenrinde sind (besonders durch umfangreiche Arbeiten von REICHSTEIN) zahlreiche Vertreter durch Umformung geeigneter Steroide gewonnen und dadurch in ihrer Konstitution gesichert worden. Diese Arbeiten wurden dadurch gefördert, daß einige Inhaltsstoffe der Nebenniere im Rahmen der synthetischen Arbeiten im Gebiet des Progesterons und des Desoxy-corticosterons als Nebenprodukte zugänglich wurden. So konnte beispielsweise das eingangs erwähnte *17-Oxy-progesteron* 1939 von J. SCHMIDT-THOMÉ[12]) durch gelinde Oxydation mit Chromsäure aus dem *Δ^5-Pregnen-triol-(3,17,20)* gewonnen werden, das wir oben als Zwischenprodukt einer Progesteronsynthese kennenlernten:



Pregnentriol. 17-Oxyprogesteron.

Erst vor kurzem wurde diese Verbindung von J. J. PFIFFNER und H. B. NORTH[13]) aus Nebennieren isoliert und von REICHSTEIN[14]) durch folgende Verknüpfung künstlich dargestellt:

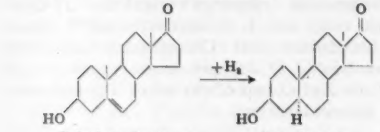


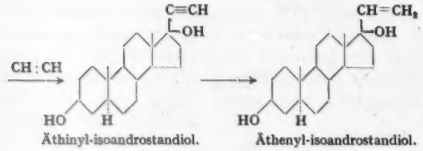
17-Oxy-progesteron hat keine physiologische Wirkung als Rinden- oder als Gelbkörperhormon, es ist aber androgen wirksam: 1 mg bewirkt die Regeneration der Vesiculardrüse der kastrierten Ratte [PFIFFNER und NORTH[13])], $5 \times 10\,\gamma$ bringen bei Aufpinselung auf den Kapaunenkamm ein Flächenwachstum um etwa 30% hervor [SCHMIDT-THOMÉ[12])].

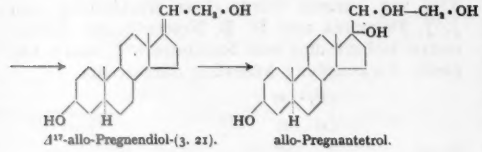
SERINI[10]), LOGEMANN und HILDEBRANDT verwendeten eine Modifikation ihrer oben geschilderten Synthese, um *allo-Pregnantetrol* darzustellen, das als ein charakteristischer, gesättigter physiologisch inaktiver Inhaltsstoff der Nebennierenrinde ebenfalls schon Erwähnung fand. Lagert man

[9]) Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1487 (1938).
[10]) Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 391 (1939).
[11]) KATHOL, LOGEMANN u. SERINI, Naturwiss. **25**, 682 (1937). Das Äthinyl-androstendiol ist etwa gleichzeitig von L. RUZICKA und K. HOFMANN bereitet und als Ausgangsmaterial zur Darstellung von Steroidhormonen verwendet worden. Helvet. chim. Acta **20**, 1280 (1937).
[12]) Unveröffentlicht.
[13]) J. of. biol. Chem. **132**, 459 (1940).
[14]) D. A. PRINS u. T. REICHSTEIN, Helvet. chim. Acta **24**, 945 (1941).

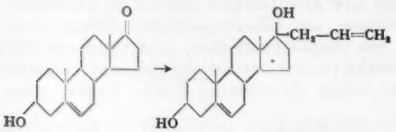
Acetylen an das *hydrierte* Dehydro-androsteron (*Iso-androsteron*) an, so erhält man nach partieller Hydrierung ein *Äthenyl-iso-androstandiol*. Durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid und Trichloressigsäure geht es in das *Δ^{17}-allo-Pregnendiol-(3,21)* über, das mit Osmiumtetroxyd 2 Hydroxylgruppen addiert und ein mit dem Inhaltsstoff aus Nebennieren identisches *allo-Pregnan-tetrol* liefert:



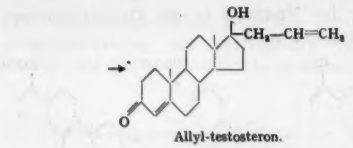


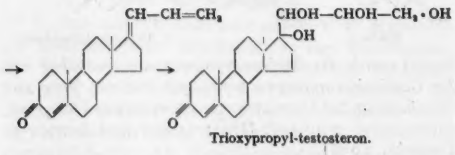


Alle bisher aufgeführten Beispiele zur Darstellung der Nebennierenrinden-Inhaltsstoffe benutzten Methoden, die in der Angliederung von 2 Kohlenstoffatomen am C_{17} des Dehydro-androsterons bestehen (Addition von Äthan oder Acetylen bzw. Blausäure + Methan). Ein Weg zu anderen in der Nebenniere vorkommenden Pregnanderivaten wurde durch ein Prinzip ermöglicht, das in der Angliederung von 3 Kohlenstoffatomen an das Dehydro-androsteron mit anschließender oxydativer Verkürzung dieser Kette um 1 Kohlenstoffatom besteht; dieser Weg wurde von BUTENANDT und PETERS[15]) (1938) beschritten: Setzt man *Dehydro-androsteron* mit Allylbromid in Gegenwart von Magnesium und Äther um, so erhält man ein *Allyl-androstendiol*, das durch Dehydrierung in *Allyl-testosteron* übergeht. Durch Abspaltung von Wasser in der Seitenkette und Anlagerung von 4 Hydroxylgruppen unter der Einwirkung von Osmiumtetroxyd gelingt die Darstellung eines Tetraoxyketons, des *Tri-oxypropyl-testosterons:*

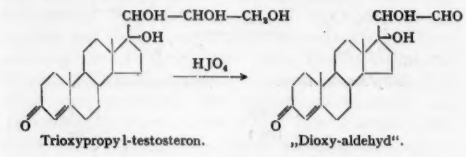


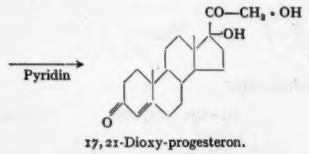
[15]) Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 2688 (1938).





Unsere Versuche, die Seitenkette $\rangle COH-(CHOH)_2-CH_2OH$ dieses leicht zugänglichen Stoffes in eine Glycerinaldehyd- $\rangle COH-CHOH-CHO$ oder Dioxy-aceton-Gruppierung $\rangle COH-CO-CH_2OH$ abzuwandeln, wurden durch den Krieg unterbrochen; das angestrebte Ziel wurde aber im letzten Jahr von REICHSTEIN[16]) verwirklicht. Die oxydative Verkürzung der Seitenkette um 1 Kohlenstoffatom gelang ihm auf mehreren Wegen, am einfachsten durch vorsichtige Behandlung mit Perjodsäure. Der auf diese Weise zugängliche *Dioxy-aldehyd* ist durch Kochen mit Pyridin in das Dioxyacetonderivat überzuführen, das mit dem eingangs erwähnten (17,21)-*Dioxy-progesteron* aus Nebennieren identisch ist:





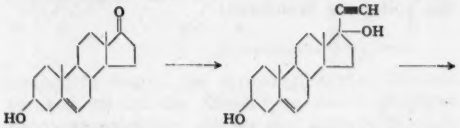
Nach gleichem methodischen Prinzip sind einige weitere, natürlich vorkommende Bestandteile der Nebennierenrinde und mit ihnen verwandte Verbindungen zugänglich geworden. Die Kombination aller geschilderten Methoden hat im Verein mit wechselseitigen Übergängen zwischen den einzelnen Vertretern der Cortingruppe uns ein umfassendes Bild vom Bau der natürlich vorkommenden Pregnanderivate geliefert.

VI.

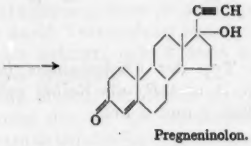
Die im vorhergehenden Abschnitt beschriebene *Umsetzung des Dehydro-androsterons mit Acetylen* (A. SERINI u. Mitarb.; L. RUZICKA und K. HOF-

[16]) J. VON EUW u. T. REICHSTEIN, Helvet. chim. Acta **23**, 1114, 1259 (1940); **24**, 1140 (1941).

MANN), die am besten in flüssigem Ammoniak unter Verwendung von Acetylen und Kalium durchgeführt wird, hat zu einer bemerkenswerten und therapeutisch wichtigen physiologischen Entdeckung geführt [H. H. INHOFFEN und W. HOHLWEG[17]) 1938]. Oxydiert man im Äthinyl-androstendiol die sekundäre Alkoholgruppe zur Ketogruppe, so erhält man das *Pregnen-in-ol-on (Äthinyl-testosteron)*:



Dehydroandrosteron. Äthinyl-androstendiol.

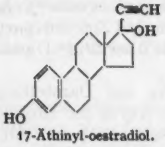


Pregneninolon.

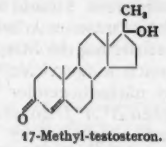
Die biologische Prüfung des Pregnen-in-ol-ons zeigte ein überraschendes Ergebnis, das von ihren Entdeckern wie folgt gekennzeichnet wird[18]): „Auf Corpus luteum-Hormon-Wirkung geprüft, erwies sich die Substanz beim infantilen, mit Follikelhormon vorbehandelten Kaninchen mit 2 mg als voll wirksam. Sie besitzt also, subkutan verabreicht, etwa ein Drittel der Aktivität des Progesterons und stellt somit die erste synthetische, vom natürlichen Hormon verschiedene Verbindung dar, deren Wirksamkeit von derselben Größenordnung ist wie die des Progesterons. Noch bemerkenswerter verlief die perorale Prüfung. Während das Progesteron selbst noch mit 60 mg per os vollkommen unwirksam ist, lieferten schon 4 mg Pregneninolon ein eindeutig positives Ergebnis. Die Äthinylgruppe in dieser dem Progesteron konstitutionell nahestehenden Verbindung läßt also die subkutane Wirksamkeit im wesentlichen unverändert, bewirkt aber darüber hinaus das Auftreten einer peroralen Wirksamkeit, die selbst dem natürlichen Hormon abgeht. Die Prüfung auf männliche Wirkung am Kapaun war mit 2 mg noch negativ."

Damit wurde ein per os wirksames Gelbkörperhormon aufgefunden, das sich inzwischen auch klinisch ausgezeichnet bewährt hat[19]).

In Analogie zu diesem Befund wird auch die perorale Wirksamkeit des Oestradiols durch Einführung einer Äthinylgruppe erhöht. So ist das *17-Äthinyl-oestradiol* subkutan an der kastrierten Ratte genau so wirksam wie Oestradiol; während aber Oestradiol per os erst mit 40 γ wirksam ist, liegt die perorale Dosis des Äthinyl-oestradiols unter gleichen Testbedingungen schon bei 3 γ[18]).



17-Äthinyl-oestradiol.



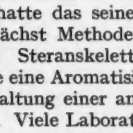
17-Methyl-testosteron.

Die hohe perorale Wirksamkeit der Äthinylderivate hängt unmittelbar mit der 3fachen C—C-Bindung zusammen, ihre — auch nur partielle — Absättigung hebt den Effekt weitgehend auf. Es ist aber in diesem Zusammenhang von Interesse, daß nach K. MIESCHER und E. TSCHOPP[20]) das *17-Methyl-testosteron* gegenüber dem Testosteron ebenfalls eine erhöhte perorale Wirksamkeit zeigen soll.

VII.

Die Darstellung von Oestradiol aus Cholesterin.

Das von allen Keimdrüsenhormonen zuerst isolierte Follikelhormon ist als letztes der bisher bekannten Steroidhormone aus Cholesterin dargestellt worden. Wie ein Blick auf die Formel des Oestradiols zeigt, hatte das seinen Grund in der Tatsache, daß zunächst Methoden zur partiellen Dehydrierung des Steranskeletts ausgearbeitet werden mußten, die eine Aromatisierung des ersten Ringes unter Abspaltung einer angulären Methylgruppe gestatteten. Viele Laboratorien haben sich in den letzten Jahren der Lösung dieser Aufgabe zugewandt; der Danzig-Dahlemer Arbeitskreis verfolgte das Ziel seit 1934 und ließ sich bei diesen Untersuchungen bevorzugt von dem Gedanken leiten, daß die Aromatisierung von Ring *A* über die Darstellung von bis dahin unbekannten Δ^1,Δ^4-*Dienketonen* des Typus



Δ^1,Δ^4-Dienketon.

möglich sein sollte. In solchen Dienketonen ist die anguläre Methylgruppe durch die Lage der beiden Doppelbindungen in ihrer Bindungsfestigkeit gelockert (Doppelbindungsregel von O. SCHMIDT), und die vorliegende *Chinol*gruppierung sollte nach bekannten Beispielen der Literatur unter geeigneten Bedingungen ein Bestreben zum Übergang in das aromatische System unter Abspaltung (bzw. Wanderung) der Methylgruppe zeigen. Bei günstigem Verlauf der Aromatisierung von Dienketonen des obigen Typus wäre zugleich die phenolische Hydroxylgruppe des Follikelhormons an der ihr zukommenden Stelle im Benzolring vorhanden. Von den gleichen Gedankengängen hat sich H. H. INHOFFEN leiten lassen; angeregt durch seine

[17]) Naturwiss. **1938**, 96.

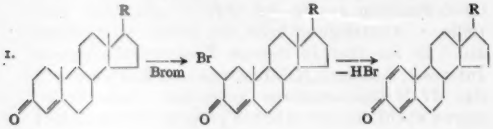
[18]) H. H. INHOFFEN, W. LOGEMANN, W. HOHLWEG u. A. SERINI, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1027 (1938).

[19]) Vgl. Referate von R. SCHRÖDER u. C. KAUFMANN, Dtsch. med. Wschr. **1941**, 1167, 1171, 1205.

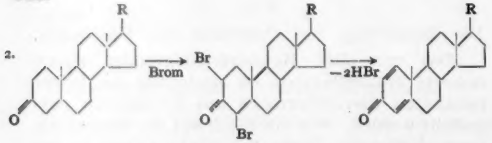
[20]) Schweiz. med. Wschr. **1938**, 1258.

Untersuchungen am Neo-ergosterin, das von ihm im Göttinger Laboratorium als ein im Ring B aromatisiertes Steroid erkannt wurde[21]), hat er parallel zu unseren Arbeiten das Ziel der partiellen Aromatisierung der Steroide über Δ^1,Δ^4-Dienketone erfolgreich aufgegriffen[22]).

Als nächstliegender Weg zur Darstellung der gesuchten Δ^1,Δ^4 Dienketone wurde die Bromierung geeignet erscheinender Steroidketone mit anschließender Abspaltung von Bromwasserstoff nach einem der folgenden 2 Schemen bearbeitet:



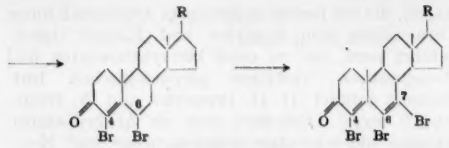
oder



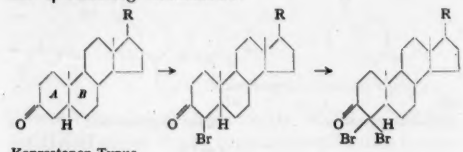
Es zeigte sich bald, daß das vorstehend angedeutete Ziel sehr viel schwerer zu erreichen war, als zunächst angenommen wurde, und daß dazu ein jahrelanges systematisches Studium über den Verlauf von Bromierungen und Bromwasserstoffabspaltung bei 3-Oxo-Steroiden notwendig war. Diesem Studium haben sich im Hinblick auf das erstrebenswert erscheinende Endziel eine ganze Reihe von Mitarbeitern gewidmet (J. SCHMIDT-THOMÉ, L. MAMOLI, A. WOLFF, G. SCHRAMM, H. KUDSZUS, H. DANNENBERG, L. MASCH, W. BARKOW, H. KÜTTNER). Von den in ihren Arbeiten[23]) und in den Untersuchungen von H. H. INHOFFEN[22]) aufgefundenen — teilweise in Widerspruch mit den Ansichten der Literatur stehenden — Gesetzmäßigkeiten interessieren im vorliegenden Zusammenhang nur die folgenden:

1. Stoffe vom Typ des Cholestenons nehmen Bromatome nur in den Stellungen 4, 6 und 7 auf, während die 2-Stellung unangegriffen bleibt:

Cholestenon-Typus.

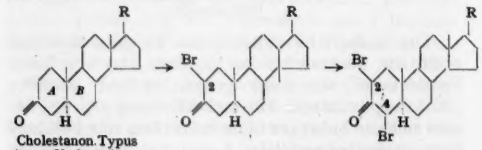


2. Stoffe vom Typ des Koprostanons (*cis*-Verknüpfung der Ringe *A* und *B*) lassen sich nur in der 4-Stellung bromieren:



Koprostanon-Typus (cis-Verknüpfung von *A* u. *B*)

3. Stoffe vom Typ des Cholestanons (*trans*-Stellung der Ringe *A* und *B*, *allo*-Reihe) nehmen Brom an den Stellen 2 und 4 auf:



Cholestanon-Typus (trans-Verknüpfung von *A* u. *B*)

4. Der unter 3. angegebene Reaktionsverlauf hat zur Voraussetzung, daß im Ring *B* keine Carbonylgruppen oder Doppelbindungen vorhanden sind. Die Gegenwart von Carbonylgruppen an entfernteren Stellen des Moleküls (C_{17}, C_{20}) stört stark den einheitlichen Verlauf der Bromierung und ist zu vermeiden.

Das für die Darstellung von $\Delta^{1,4}$-Dienketonen wesentliche Ergebnis dieser Untersuchungen lag somit in der Feststellung, daß unter den Bedingungen der direkten Bromierung nur gesättigte Mono-oxo-Verbindungen vom Cholestanontypus (mit trans-Verknüpfung der Ringe *A* und *B*) als Ausgangsmaterial zur Gewinnung von 2,4-Dibromderivaten in Frage kommen.

Der zweite Teil des Weges bestand in der Auffindung einer Methode zur Abspaltung von Bromwasserstoff aus den geeignet substituierten Bromiden. Auch hier gab es unerwartete Schwierigkeiten, denn es zeigte sich, daß im Steroidsystem 2-ständige Bromatome (im Gegensatz zu den 4-ständigen) äußerst schwer unter Entstehung einer Doppelbindung abzuspalten sind; sie bevorzugen Ausweichreaktionen, die zum Teil unter innermolekularen Atomverschiebungen verlaufen und daher die Deutung vieler Umsetzungen erschwert haben. Als Ergebnis ausführlicher Untersuchungsreihen fanden wir schließlich im Collidin[23a])

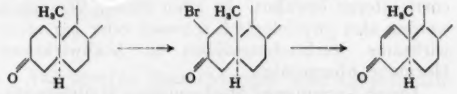
[21]) Liebigs Ann. **497**, 130 (1932).

[22]) Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1134, 1702, 2141 (1936); **70**, 1695 (1937); **71**, 1720 (1938); **72**, 1686 (1939); **73**, 451 (1940); Naturw. **1937**, 125; **1938**, 26.

[23]) Vgl. Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 1901 (1934); **68**, 1850, 1854, 2091 (1935); **69**, 882, 889, 1158, 2289, 2779 (1936) — Liebigs Ann. **531**, 176 (1937) — Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1617 (1939) — A. WOLFF, Diss. Danzig 1937 — H. DANNENBERG, Diss. Danzig 1937 — H. KÜTTNER, Diss. Berlin 1939.

[23a]) A. BUTENANDT, L. MAMOLI, H. DANNENBERG, L. W. MASCH u. J. PALAND, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1617 (1939).

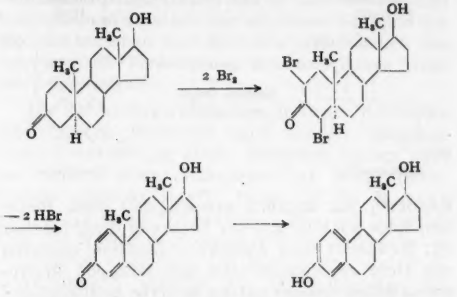
das bisher einzige Mittel, das die Abspaltung des 2-ständigen Bromatoms als Bromwasserstoff unter Ausbildung einer Δ^1-ständigen Doppelbildung im Stereoidskelett in guter Ausbeute und ohne Umlagerung gestattet und die Darstellung von Δ^1-Steroidketonen nach der Gleichung



Δ^1-ungesättigtes Steroidketon.

ermöglicht hat[24]). Bei 2,4-substituierten Dibromketonen erfolgt die Abspaltung des 2-ständigen Bromatoms leichter als bei den ausschließlich in 2-Stellung substituierten Bromiden, so daß hier die Einführung einer Δ^1-ständigen Doppelbindung auch durch Verwendung von Pyridin an Stelle von Collidin gelingt, jedoch stets mit wesentlich geringerer Ausbeute[25]).

Aus diesen Versuchen war der Weg zur Gewinnung des für die Darstellung von Oestradiol heranzuziehenden *$\Delta^{1,4}$-Androstadien-ol-ons* vorgezeichnet. Das aus Cholesterin oder durch Hydrierung von Testosteron zugängliche *Androstan-ol-on*[26]) war durch Bromierung in das *2,4-Dibromid*[27]) und dieses durch Abspaltung von Bromwasserstoff in das *$\Delta^{1,4}$-Androstadien-ol-on* überzuführen. Es war zu erwarten, daß dieses Diketon durch Erhitzen unter Verlust der Methylgruppe in Oestradiol übergehen würde:



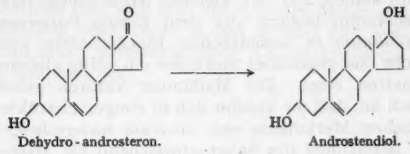
Es ist das Verdienst von H. H. INHOFFEN, diesen Reaktionsweg erfolgreich durchgeführt und Androstan-ol-on in Oestradiol übergeführt zu haben. Er hat im Hauptlaboratorium der *Schering A.G.* durch Bromierung von Androstan-ol-on-acetat, Abspaltung von Bromwasserstoff mit Collidin und anschließende Verseifung das $\Delta^{1,4}$-Androstadien-ol-on dargestellt und gefunden, daß es sich durch kurzes Erhitzen auf 325° zu 50% in phenolische Anteile umlagert, aus denen sich reines Oestradiol gewinnen läßt[27a]). Damit ist ein bemerkenswertes und lang erstrebtes Ziel erreicht worden!

VIII.

Enzymatische Abwandlungen der Steroidhormone. — Überführung des Dehydro-androsterons in Testosteron auf biochemischem Wege.

Die Methoden, die zur Darstellung der Steroidhormone aus Cholesterin oder Dehydro-androsteron verwendet wurden, sind als übliche Laboratoriumsmethoden sehr verschieden vom physiologischen Geschehen im Organismus. Der Wunsch, Kenntnis zu gewinnen von der Genese der Steroidhormone im Organismus und ihren physiologischen Beziehungen zueinander, führte zu einer Untersuchungsreihe über enzymatische Abwandlungen der Steroide. L. MAMOLI (Mailand), der einige Jahre Mitglied unseres Dahlemer Arbeitskreises war, hat sich bevorzugt dieser Arbeitsrichtung zugewandt.

L. MAMOLI und A. VERCELLONE[28]) gelang der Nachweis, daß in der *Hefe* ein Enzymsystem vorhanden ist, das unter den Bedingungen der alkoholischen Gärung imstande ist, in den Derivaten der Keimdrüsenhormone isolierte Ketogruppen zu alkoholischen Gruppen zu hydrieren. So reduziert gärende Hefe z. B. *Dehydro-androsteron* sehr glatt zu *Androstendiol:*



Dehydro-androsteron. Androstendiol.

Steht die Ketogruppe jedoch in Konjugation zur Δ^4-ständigen Doppelbindung, so wird sie von gärender Hefe nicht angegriffen. Auf Grund dieses Verhaltens gelingt es, in geeigneten Polyoxo-derivaten partielle Reduktionen durchzuführen. In dem als männliches Sexualhormon hochwirksamen *Androstendion* wird z. B. von den beiden Ketogruppen nur die im Fünfring befindliche hydriert, und man gelangt daher durch Einwirkung von gärender Hefe auf Androstendion unmittelbar zum Hodenhormon *Testosteron*[29]):

Androstendion. Testosteron.

[24]) An Stelle von Collidin kann auch 2,4-Dimethylpyridin benutzt werden [H. H. INHOFFEN, GERHARD ZÜHLSDORF und HUANG-MINLON, B. **73**, 451 (1940)].

[25]) H. H. INHOFFEN und HUANG-MINLON, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1720 (1938).

[26]) A. BUTENANDT, K. TSCHERNING u. G. HANISCH, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 2097 (1935).

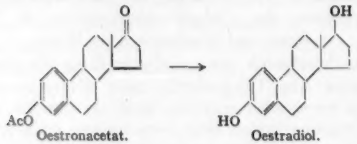
[27]) H. H. INHOFFEN, G. ZÜHLSDORFF u. HUANG-MINLON, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 451 (1940). — H. DANNENBERG, Danzig: Diss. 1937.

[27a]) Angew. Chem. **53**, 471 (1940) — Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1911 (1941).

[28]) Hoppe-Seylers Z. **245**, 93 (1937).

[29]) L. MAMOLI u. A. VERCELLONE, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 470 (1937).

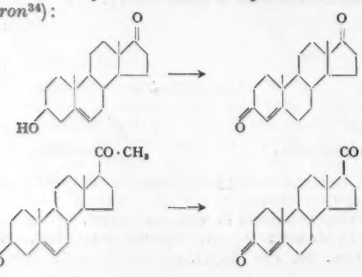
Ähnliche Hydrierungen mit Hefe können auch in der Gruppe der Follikelhormone durchgeführt werden, jedoch erwies es sich hier als vorteilhafter, die Ester zu verwenden, die bemerkenswerterweise während der Hydrierung verseift werden. So geht *Oestronacetat* unter der Einwirkung von gärender Hefe in *Oestradiol* über[30]:



Oestronacetat. Oestradiol.

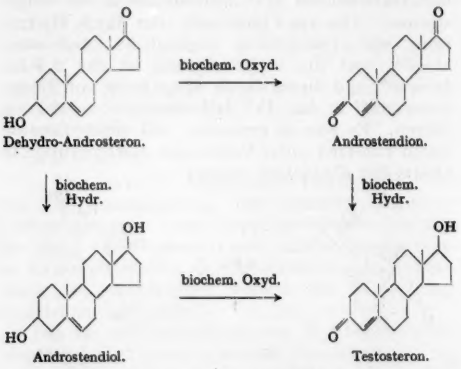
Es gelang auch *Bakterienarten* aufzufinden, die imstande sind, *Reduktionen* in der Gruppe der Steroidhormone durchzuführen. Sie gehören zum Typ *Putrificus*[31]. Von größerer Bedeutung aber erwies sich die Züchtung eines reinen Bakterienstammes, der imstande ist, in Steroidhormonen und ihren Derivaten alkoholische Gruppen zu Ketogruppen zu *dehydrieren*, also die umgekehrte Reaktion auszuführen, die bei der Hefe betrachtet wurde. Der aerobe Bakterienstamm wurde aus Mailänder Hefe gewonnen; er entspricht in seinen Eigenschaften weitgehend dem *Coryne-Bakterium helvolum*. Da ein Identitätsbeweis nicht zu führen war, wurde dem Stamm die Bezeichnung *Coryne-Bakterium Mediolanum* beigelegt [MAMOLI[32], KOCH und TESCHEN 1939]. A. ERCOLI[33] und C. ARNAUDI haben aus der gleichen Hefe einen Bakterienstamm isoliert, der dem *Coryne-Bakterium Mediolanum* in wesentlichen Eigenschaften entspricht und gegenüber Steroiden ein völlig gleiches Verhalten zeigt. Die Mailänder Autoren geben jedoch an, daß ihr Stamm sich in einigen charakteristischen Merkmalen von unserem unterscheidet und bezeichnen ihn daher abweichend als *Mikrococcus dehydrogenans*. Es muß weiterer Untersuchung vorbehalten bleiben zu entscheiden, ob die beiden Stämme wirklich voneinander verschieden sind.

Impft man eine Suspension von *Dehydro-androsteron* in sterilem Hefewasser mit dem *Coryne-Bakterium Mediolanum* und schüttelt das Gemisch unter Sauerstoff einige Zeit bei 32°, so wird das Dehydro-androsteron in vorzüglicher Ausbeute zu *Androstendion* dehydriert. In ähnlicher Weise gelingt eine Oxydation von *Pregnenolon* zu *Progesteron*[34]:



Die nach gleichem Prinzip verlaufende Überführung von *17-iso-Pregnenolon* in *17-iso-Progesteron* und die Umwandlung von *Acetoxy-pregnenolon* in *Desoxy-corticosteron* wurden schon bei der Betrachtung der synthetischen Methoden zur Darstellung von Progesteron und Desoxycorticosteron erwähnt. In allen diesen Versuchen werden also physiologisch schwach oder gar nicht wirksame Verbindungstypen in hochwirksame Hormone übergeführt.

Durch Vereinigung biochemischer Hydrierungs- und Dehydrierungsmethoden gelang es MAMOLI, eine sehr elegante und einfache Methode für die künstliche *Herstellung des Testosterons* auszuarbeiten[35]. Unterwirft man *Dehydro-androsteron* zunächst der dehydrierenden Einwirkung des *Coryne-Bakteriums Mediolanum*, filtriert das Reaktionsgemisch nach 2 Tagen, löst den auf dem Filter verbleibenden Rückstand in Alkohol und fügt diese Lösung zu einer in voller Gärung befindlichen Hefe, so läßt sich aus diesem Gemisch nach 4 Tagen *Testosteron* in einer Ausbeute von 81% isolieren.



ERCOLI[33] hat kürzlich gezeigt, daß diese Reaktionsfolge auch in anderer Richtung durchführbar ist: Reduziert man *Dehydro-androsteron* zunächst mit Hefe zu *Androstendiol* und läßt den *Mikrococcus dehydrogenans* auf das isolierte Androstendiol einwirken, so bleibt die Dehydrierung in überwiegendem Maße auf der Stufe des *Testosterons* stehen. Es konnte festgestellt werden, daß das *Coryne-Bakterium Mediolanum* sich auch bei dieser Reaktion völlig gleichartig verhält[36].

---

[30]) L. MAMOLI, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 2696 (1938).
[31]) L. MAMOLI u. G. SCHRAMM, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 2083, 2698 (1938); — L. MAMOLI, R. KOCH u. H. TESCHEN, Hoppe-Seylers Z. **261**, 287 (1939).
[32]) Naturwiss. **27**, 319 (1939) — Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1863 (1939).
[33]) Hoppe-Seylers Z. **270**, 266 (1941).
[34]) L. MAMOLI, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 2701 (1938).
[35]) Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 2278 (1938).
[36]) BUTENANDT u. DANNENBERG, unveröffentlicht.

Die auf rein enzymatischem Wege ablaufende Umwandlung von Dehydro-androsteron in Testosteron stellt nicht nur eine sehr elegante *biochemische Synthese des Testosterons* dar, sondern weist zugleich auf die Möglichkeit hin, daß das Dehydro-androsteron eine Zwischenstufe bei der Entstehung des Testosterons im Organismus darstellen kann.

IX.

Aus unseren Betrachtungen geht hervor, daß das eingangs gekennzeichnete Ziel im Gebiet der künstlichen Herstellung der Steroidhormone erreicht wurde. Auf mannigfaltigen Wegen hat man alle bisher bekanntgewordenen Typen der Steroidhormone aus Cholesterin darzustellen gelernt und Methoden entwickelt, mit deren Hilfe auch ihre Gewinnung in technischem Umfang möglich ist. Während der Bedarf an Oestradiol heute noch völlig durch Aufarbeitung der ergiebigsten natürlichen Quelle, des Harns trächtiger Stuten, gedeckt wird, gewinnt man Testosteron, Progesteron und Desoxy-corticosteron technisch aus ein und demselben Ausgangsmaterial, dem Cholesterin, in einem sich nach 3 Richtungen gabelnden Arbeitsgang.

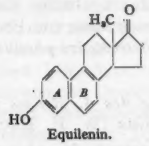
So haben die Untersuchungen über die Verknüpfung der Steroidhormone mit dem Cholesterin große praktische Bedeutung für die klinische Anwendung dieser Wirkstoffe gezeigt. Als wissenschaftliches Ergebnis ließen sie die engen Beziehungen zutage treten, die in *Konstitution* und *Konfiguration* zwischen den einzelnen Gruppen der Steroide bestehen und die heute *grundsätzlich jede experimentelle Verknüpfung innerhalb dieser Gruppen ermöglichen.*

Die Zahl neuerer Arbeiten, in denen die bisher geschilderten Methoden nach anderer Richtung ergänzt wurden, ist groß. Nachdem bereits 1935 der Abbau einer *Gallensäure* zur Androsterongruppe geglückt war[37]), haben R. E. MARKER und J. KRUEGER[38]) 1940 einen Weg zur Abwandlung der *Hyodesoxycholsäure* (aus Schweinegalle) in *Progesteron* angegeben. A. BUTENANDT und T. F. GALLAGHER[39]) konnten ein *Herzgiftaglykon* der Digitalisreihe zu *Derivaten des Oestrans* abbauen, und T. REICHSTEIN[40]) wies auf die Bedeutung von Gallensäuren und Herzgiftaglykonen zur Gewinnung von Corticosteron und seinen Verwandten hin. Besonders bemerkenswert erscheinen die Untersuchungen von R. E. MARKER, nach denen leicht zugängliche Vertreter der *neutralen Saponine* zu Steroidhormonen abgebaut werden können. So glückte ihm z. B. der Abbau des *Sarsasapogenins* zu *Testosteron*[41]) und zu *Pregnandiol*[42]), dessen Überführung in *Progesteron* ein bekannter Prozeß[43]) ist. L. RUZICKA, T. REICHSTEIN und A. FÜRST[44]) konnten andererseits einen Weg angeben, auf dem das Grundskelett der *Digitalisaglykone* aus Zwischenprodukten der Desoxy-corticosteron-Synthese aufgebaut werden kann!

Unsere Kenntnisse vom Bau der Steroide sind durch die Fülle der vorliegenden Untersuchungen so umfassend geworden, daß neue wissenschaftliche Entdeckungen und wesentliche Bereicherungen unserer Kenntnisse im Rahmen rein chemischer Arbeitsweisen in diesem Gebiet heute kaum noch zu erwarten sind.

X.

Weit weniger ergiebig sind bisher die Ergebnisse im Gebiet der *Totalsynthese natürlich vorkommender Steroide* gewesen. Die ungeheure Fülle der auf diesem Gebiet seit 10 Jahren in allen Ländern geleisteten Arbeit hat zwar zur Auffindung von mehreren Wegen zur Synthese des Steranskeletts und zur Darstellung von Verbindungen geführt, die den Steroiden nahestehen[45]), aber erst ein einziges natürlich vorkommendes Steroidhormon ist bis heute auf dem Wege einer Totalsynthese zugänglich geworden, das *Equilenin*. Dieser Vertreter der Oestrongruppe findet sich im Harn trächtiger Stuten (A. GIRARD), er leitet sich vom Oestron durch die Dehydrierung eines weiteren Ringes ab, ist somit ein Derivat des β-Naphthols und stellt ein besonders geeignetes Objekt für die Totalsynthese dar, weil ihm die anguläre Methylgruppe zwischen den Ringen *A* und *B* fehlt und weil die Zahl seiner asymmetrischen Kohlenstoffatome auf 2 reduziert ist:



Equilenin.

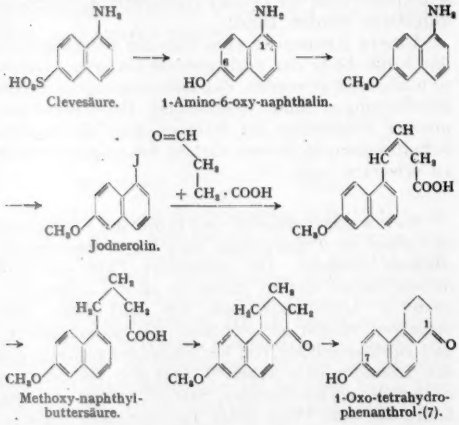
Die 1939 vollendete *Totalsynthese des Equilenins* ist stufenweise erfolgt; der Aufbau eines für die Synthese geeigneten Phenanthrensystems wurde 1935 von BUTENANDT und SCHRAMM[46]), die Angliederung des 4. Ringes zum Grundskelett des Equilenins und die Vollendung der Synthese des optisch aktiven, natürlichen Stoffes und seiner Raumisomeren in einer klassischen Arbeit von W. E. BACHMAN, W. COLE und A. L. WILDS[47]) durchgeführt.

---

[37]) O. DALMER, F. v. WERDER, H. HONIGMANN u. K. HEYNS, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 1814 (1935).
[38]) J. amer. chem. Soc. **62**, 79 (1940).
[39]) Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1866 (1939).
[40]) Helvet. chim. Acta **21**, 828, 927 (1938); **22**, 76 (1939).
[41]) J. amer. chem. Soc. **62**, 2543 (1940).
[42]) J. amer. chem. Soc. **61**, 518, 3592 (1939).
[43]) A. BUTENANDT u. J. SCHMIDT-THOMÉ, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 1901 (1934).
[44]) Helvet. chim. Acta **24**, 76, 716 (1941).
[45]) Vgl. den Übersichtsbericht von E. DANE, Z. angew. Chem. **52**, 655 (1939).
[46]) Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 2083 (1935).
[47]) J. amer. chem. Soc. **61**, 974 (1939); **62**, 824 (1940).

Die Synthese des 1-Oxo-tetrahydro-phenanthrols-(7) (BUTENANDT und SCHRAMM 1935).

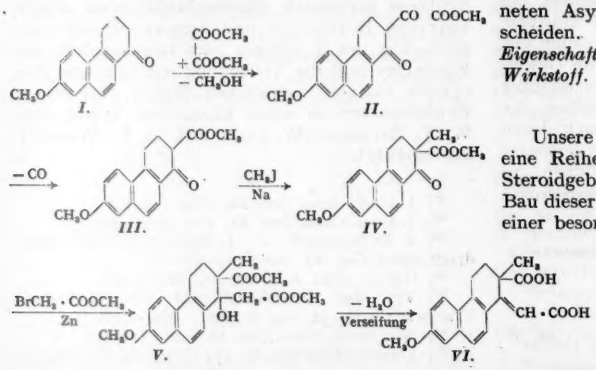
Die Darstellung des für die Totalsynthese des Equilenins benötigten *Oxo-phenanthrols* gelang auf folgendem Wege:

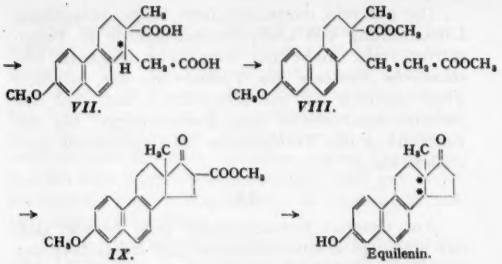


Die technisch leicht zugängliche *Clevesäure* liefert beim Verschmelzen mit Alkali das *1-Amino-6-oxy-naphthalin*, dessen phenolische Hydroxylgruppe durch Verätherung geschützt wird. Die Aminogruppe wird durch Jod ersetzt und das entstehende *Jod-nerolin* mit Bernsteinsäure-halbaldehyd und Magnesium in Reaktion gebracht. Die zunächst entstehende ungesättigte Säure wird zur *Methoxy-naphthyl-buttersäure* hydriert, diese mit Zinntetrachlorid in das cyclische Keton übergeführt, das unter der Einwirkung von Bromwasserstoff das gewünschte *Oxo-tetrahydro-phenanthrol* liefert.

Die Angliederung des 4. Ringes zur Totalsynthese des Equilenins (W. E. BACHMAN 1939).

Der vom Oxotetrahydro-phenanthrol zur Totalsynthese des Equilenins führende Reaktionsweg umfaßt die folgenden Stufen:





Der Methyläther des Oxotetrahydro-phenanthrols (I) wird mit Oxalester und Natriummethylat kondensiert, das gebildete *Glyoxalat* (II) verliert beim Erhitzen mit Glaspulver ein Molekül Kohlenoxyd (III) und durch eine anschließende Umsetzung mit Natrium und Jodmethyl gelingt die Einführung der angulären Methylgruppe (IV). Um den fünfgliedrigen Ring zu bilden, wird nunmehr die Oxogruppe mit Bromessigester und Zink in Reaktion gebracht, aus der intermediär entstehenden *Oxysäure* (V) läßt sich Wasser abspalten, und die durch Verseifung erhaltene *ungesättigte Dicarbonsäure* (VI) wird mit Natrium-amalgam hydriert. Diese Reaktion führt zum Auftreten von 2 raumisomeren Säuren (VII), die sich nur in der Anordnung am C* voneinander unterscheiden (*cis-trans*-Isomerie). Die beiden Säuren werden getrennt der weiteren Reaktionsfolge unterworfen, die eine von ihnen (wahrscheinlich die *trans*-Säure) liefert als Endprodukt der Synthese das *d,l-Equilenin*, die andere ein *d,l-Iso-equilenin*. Um diese Endprodukte zu erhalten, wird die Essigsäure-Seitenkette der Säuren (VII) um ein Kohlenstoffatom verlängert und der entstehende Diester (VIII) mit Natrium-Methylat einer intramolekularen Esterkondensation unterworfen. Der als Zwischenprodukt auftretende cyclische Ketonester (IX) liefert bei der Verseifung die gewünschten Endprodukte *Equilenin* und *Iso-equilenin* als Razemate. Durch Spaltung in die optischen Antipoden wurden die 4 möglichen Isomeren gewonnen, die sich voneinander durch die räumliche Anordnung an den 2 mit * bezeichneten Asymmetriezentren des Fünfringes unterscheiden. Das *d-Equilenin erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit dem natürlichen Wirkstoff.*

XI.

Unsere Betrachtungen beschränkten sich auf eine Reihe von chemischen Untersuchungen im Steroidgebiet, die ein abgeschlossenes Bild vom Bau dieser Stoffklasse vermitteln. Es bedarf kaum einer besonderen Betonung, daß daneben die Untersuchungen über die biologische Bedeutung der Steroide, den Grad ihrer Wirkungsspezifität, ihre Entstehung im Organismus und ihre Einordnung in physiologische und pathologische Vorgänge in breiter Front voran-

getrieben worden sind. Davon sollte hier nicht die Rede sein[48]); alle Problemstellungen des Gebietes werden stets auf die Ergebnisse der chemischen Strukturermittelung zurückgreifen müssen und somit letzten Endes anknüpfen an die Pionierarbeit, die ADOLF WINDAUS am Anfang dieses Jahrhunderts in seinen Untersuchungen über Cholesterin begonnen hat.

[48]) Vgl. dazu A. BUTENANDT, Fortschritte in der Biochemie der Steroide, in Veröff. Berliner Akad. ärztl. Fortbild. 1940, Nr 6, 46, und Über den Stoffwechsel der Steroide und ihre Beziehungen zu cancerogenen Verbindungen, Schr.reihe Akad. ärztl. Fortbildg, Dresden 2, 45 (1940).

Aus der Geschichte der Terpenchemie.

Von W. HÜCKEL, Breslau.

Die mit den zwanziger Jahren des 19. Jahrhunderts einsetzende lebhafte Forschungstätigkeit auf dem Gebiete der Naturstoffe ebbte in den vierziger Jahren ab, nachdem man Klarheit über das Vorkommen und die Zusammensetzung wichtiger Klassen von Naturstoffen gewonnen und darüber hinaus verschiedentlich wohldefinierte einfacher gebaute Abbauprodukte aus ihnen kennengelernt hatte. Eine neue Belebung erfuhr die Naturstofforschung erst wieder in den siebziger Jahren. Die inzwischen ausgebaute Strukturchemie gab nun klare Linien für die Erforschung der Konstitution der Stoffe und wies auch Wege zu ihrer Synthese. Die Arbeiten über die Naturstoffe wurden damit eingespannt in den größeren Rahmen organisch-chemischer Arbeiten, die ihren Ausgang von der Theorie der Atomverkettung und der Vierwertigkeit des Kohlenstoffs genommen hatten. Die oft recht kompliziert gebauten Naturstoffe gaben verschiedentlich einen guten Prüfstein für theoretische Vorstellungen ab, noch mehr aber dienten sie der Erprobung und der Schärfung des Werkzeuges, dessen sich der experimentierende organische Chemiker bediente. So konnte es kommen, daß von manchen organischen Chemikern in der Natur gebildete Stoffe gänzlich losgelöst von ihrem natürlichen Zusammenhang, ohne Rücksicht auf ihre biologische Bedeutung, geschweige denn ihre biologische Entstehung untersucht wurden. Die Erforschung der Naturstoffe zeigt daher seit jener Zeit bis in die Gegenwart hinein keine einheitliche Linie. Den einen Forscher lockt ausschließlich oder in erster Linie die Problematik der Konstitutionsforschung an sich, die in gleicher Weise an einem Naturstoff wie an einem im Laboratoriumsversuch neu erhaltenen Stoff betrieben werden kann; ihm ist es daher ziemlich gleichgültig, woher er den Naturstoff nimmt. Den anderen Forscher leitet bei der Auswahl seiner Stoffe deren Bedeutung im Naturgeschehen, weil er letzten Endes in der Konstitutionsforschung nur das Mittel zum Zweck sieht, hinter die Rolle dieser Stoffe in der Natur zu kommen.

Es ist daher besonders reizvoll, die verschiedenartigen Denk- und Arbeitsweisen hervorragender Forscherpersönlichkeiten auf einem und demselben Naturstoffgebiete nebeneinander zu stellen. Dabei zeigt sich über die eben skizzierte Problemstellung hinaus, wie häufig die Naturstoffe ihrerseits den vorurteilslos experimentierenden Forscher auf neue theoretische Probleme hinweisen oder ihn zwingen, seine Denkmittel zu verfeinern.

Welches größere Naturstoffgebiet man auch wählen mag, immer bleibt diese Art der Betrachtungsweise gleich reizvoll. Sie führt um so weiter in die feinen Verästelungen wissenschaftlicher Geistesarbeit hinein, je mehr führende Forscher, die eine Schule gegründet haben, auf dem Gebiete tätig gewesen sind. Dann kann man oft genug die Nachwirkungen verspüren, die die einzelnen Persönlichkeiten mit ihrer Auffassung zu forschen über Generationen hinweg ausgeübt haben; ja man kann darüber hinaus feststellen, wie in den einzelnen Ländern der Boden für die Entwicklung bestimmter Arbeitsgebiete oder bestimmter Gedankengänge besonders günstig gewesen ist.

Ein Gebiet, auf dem in den meisten Kulturländern führende Forscherpersönlichkeiten tätig gewesen sind, ist das der *Terpene* und *Campher*. Die besonderen Schwierigkeiten, die sich der Strukturforschung hier entgegengestellt haben und die auch heute noch nicht restlos überwunden sind, bringen es mit sich, daß recht unterschiedliche Gesichtspunkte bei den einzelnen Forschern zutage treten. Von diesen Forschern sollen markante Typen in den ihnen eigenen Denk- und Forschungsweisen herausgestellt und miteinander verglichen werden; alle verdienstvollen Forscher dabei in gleicher Weise zu berücksichtigen, ja sogar alle zu nennen, geht freilich hier nicht an.

Der Schöpfer der Strukturchemie selbst, AUGUST KEKULÉ, hat sich schon um die Erforschung der Konstitution einer der wichtigsten Terpenverbindungen, des *Camphers*, bemüht. Dahin geführt wurde er durch die vermeintliche Identität des durch Destillation der Camphersäure entstehenden Campherphorons mit dem von RUDOLF FITTIG aus Aceton dargestellten Phoron, welch letzteres ihn in Zusammenhang mit seiner Benzolformel — Mesitylen entsteht aus Aceton und Schwefelsäure — interessierte. KEKULÉ war auch der erste, der (1873) eine auf breiterer experimenteller Basis ruhende Campherformel aufstellen und begründen konnte; sie läßt als funktionelle Gruppe die Ketogruppe und die Beziehung zum p-Cymol erkennen, das aus Campher, Limonen u. a. auf verschiedene Weisen erhalten werden kann. Seine Versuche am Campher und einigen Terpenverbindungen führen

KEKULÉ immer wieder zu dem ihn besonders interessierenden Gebiet der aromatischen Verbindungen zurück. Es sind stets rein strukturchemische Fragen, die ihn fesseln. Aber weiter als zur Aufstellung eines Formelbildes für den Campher, das ein Ausdruck für einige seiner Umsetzungen war, gelangte KEKULÉ nicht. Dann (1874) erlahmten seine Kräfte, die er in der Jugend durch überreichliche Arbeit über Gebühr in Anspruch genommen hatte, und versagten unter schweren persönlichen Erlebnissen. Der Schöpfer der Strukturchemie war, von vereinzelten Anläufen abgesehen, nicht mehr imstande, Methoden zur Strukturbestimmung zu entwickeln und anzuwenden.

KEKULÉs geistiges Erbe, die systematische Strukturforschung am Campher und verwandten Verbindungen, trat JULIUS BREDT, der im peinlich sauberen Arbeiten bei RUDOLF FITTIG in Straßburg geschult worden war, 10 Jahre später (1884) im KEKULÉschen Institut in Bonn an. Die von FITTIG erschlossene Verbindungsklasse der *Lactone* hatte ihn zur Beschäftigung mit der Camphoronsäure, eines Abbauproduktes des Camphers, geführt, in der man damals eine Lactonsäure vermutete. Zufällig konnte er in Bonn mit KEKULÉs Vorräten an dieser Säure weiterarbeiten. Wie KEKULÉ kam also auch BREDT ganz von der strukturchemischen Seite, aus fremdem Gebiete kommend, an das Campherproblem heran; der Ausgangspunkt waren aber diesmal nicht Fragen der aromatischen Chemie, sondern die aus aliphatischen Verbindungen entstehenden Lactone. Seine eigenen, wie auch die von anderen Forschern ausgeführten Versuche führten ihn nach einem Umweg über eine Formel mit para-Bindung im Sechsring[1]) 1893 zu der heute nach ihm benannten richtigen Campherformel mit Brückenbindung.

Charakteristisch für die Ableitung der Formel für die Camphersäure und den Campher ist es, daß BREDT ausschließlich von den Ergebnissen des Abbaus aus, also auf analytischem Wege, zu den richtigen Formeln gelangt. So einfach wie beim systematischen Abbau vieler anderer Stoffe ist der Gedankengang dabei nicht; der planmäßige Verlauf der Abbaureaktionen ist nämlich verschiedentlich durch Umlagerungen gestört. Es gilt zu erkennen, in welchen Stufen des Abbaus das Prinzip der möglichst geringen Strukturänderung gewahrt bleibt und in welchen nicht. Das gelingt BREDT durch Verbindung von logischer Gedankenführung mit glücklicher Intuition. Der experimentelle Beweis für die von ihm erkannten Umlagerungen beschäftigt ihn gleichwohl noch jahrelang. So gräbt BREDT nach Aufstellung der richtigen Campherformel immer weiter in die Tiefe, indem er sich weitgehend auf den Campher und diesem nächstverwandte Verbindungen beschränkt. Die gründliche Kenntnis, die er dabei von den Umwandlungen des Brückenringsystems im Campher gewinnt, ermöglicht es ihm gegen Ende seiner Forschertätigkeit, die Bedeutung einer von SERGEJ NAMETKIN entdeckten Umlagerungsreaktion für die Racemisierungserscheinungen in der Campherreihe klar zu erkennen, auf die ungefähr zur gleichen Zeit auch JOSEF HOUBEN aufmerksam machte.

Die Beschäftigung mit dem Campher führte BREDT über das ursprüngliche Strukturproblem hinaus zu stereochemischen Betrachtungen über die Brückenringsysteme. Diesen verdanken wir: Die modellmäßige Ableitung, daß der Campher trotz seiner zwei asymmetrischen Kohlenstoffatome nur in zwei optischen Antipoden und einem Racemat auftreten kann; die eingehend begründete Auffassung der Isomerie von Borneol und Isoborneol als Endo-Exoisomerie und den Hinweis auf die erhebliche sterische Verschiedenheit der Endo- und Exostellung; ferner den Begriff der meso-trans-Stellung von Substituenten, in der trans-ständige Substituenten infolge des besonderen räumlichen Baues eines Ringes nicht so weit voneinander entfernt sind, wie man bei ebenem Ring annehmen müßte und daher einander beeinflussen können; schließlich die bisher stets bewährte BREDTsche Regel, nach der aus sterischen Gründen eine Doppelbindung sich nicht an einem Brückenkopf eines bicyclischen Brückenringsystems befinden kann. Daß man heute auf Grund der Arbeiten Y. ASAHINAS aus den Jahren 1935 und 1936 die Konfigurationen von Borneol und Isoborneol gerade umgekehrt annehmen muß wie BREDT — Borneol ist die Endo-, Isoborneol die Exoform, was bereits GUSTAV VAVON 1926 vermutet hatte —, tut den Verdiensten BREDTs bei seinen grundlegenden sterischen Betrachtungen über Brückenringsysteme keinen Abbruch. BREDT konnte nicht wissen, daß bei der zur Entscheidung der Konfigurationsfrage herangezogenen Umlagerung, die sich beim Übergang von Pinen in Bornylchlorid abspielt, der Eintritt des Chlors in die 2-Stellung des Camphangerüsts unter WALDENscher Umkehrung erfolgt.

Die BREDTsche Tradition wird heute in würdiger Weise vom Ehepaar LIPP in Aachen gepflegt. Dabei stehen das Studium von Umlagerungsreaktionen und stereochemischen Fragen im Vordergrunde.

Geistig eng verwandt mit BREDT erscheint der finnische Chemiker OSSIAN ASCHAN bei seinen Konstitutionsforschungen auf dem Gebiete der Terpenverbindungen. Auch er schließt mit großer gedanklicher Schärfe aus den Versuchen des Abbaus rückwärts auf die Konstitution der untersuchten Verbindungen. Mit einer nicht zu überbietenden Gründlichkeit hat er sämtliche für den Campher und die Camphersäure aufgestellten Formeln an Hand der von ihm und von anderen Forschern erhaltenen Versuchsergebnisse schon zu Beginn seiner wissenschaftlichen Laufbahn (1895) diskutiert. Den BREDTschen Formeln für Campher und Camphersäure schließt er sich erst einige Jahre

[1]) Eine para-Bindung hat gleichzeitig (1892) in einer etwas anderen Formel KANNONIKOW angenommen.

später vorbehaltlos an. Bei der Deutung seiner eigenen Versuche ist er ebenso gewissenhaft; jahrelange Bemühungen gelten beispielsweise dem experimentellen Nachweis der Einheitlichkeit des Camphens. Seine große Gewissenhaftigkeit im analytischen Denken läßt ihn sich aber dennoch nicht in Kleinigkeiten verlieren. Im Gegenteil, im ganzen reicht sein Blick viel weiter als bei BREDT, er umfaßt das Gesamtgebiet der alicyclischen Verbindungen; darüber hinaus noch mit anderen Aufgaben beschäftigt, muß er es sich öfters versagen, die letzten Feinheiten durch seine Versuche aufzuklären, so wie BREDT es tun konnte. Gleich BREDT beschäftigten auch ihn sehr stark stereochemische Fragen, doch geht er bei ihnen ganz anders vor. Den Ausgangspunkt bildet für ihn die Betrachtung der Symmetrie des Gesamtmoleküls, während BREDT sich seine Modelle nach KEKULÉ-VAN'T HOFF aus Tetraedermodellen aufbaut. ASCHAN kann durch seine Betrachtungen, die eine Weiterentwicklung der PASTEUR-LE BELschen Denkweise darstellen, ebenfalls am Modell verständlich machen, daß es nur den d-, l- und (d- + l-) Campher gibt, doch entgehen ihm dabei naturgemäß stereochemische Feinheiten wie die Unterschiedlichkeit der Endo- und Exo-Stellung und die Besonderheiten einer meso-trans-Stellung.

Bei aller Verwandtschaft zwischen BREDT und ASCHAN auf dem Gebiete der Erforschung der Konstitution durch Abbaureaktionen und in der Neigung zu stereochemischen Betrachtungen besteht aber dennoch ein nicht zu übersehender Unterschied zwischen beiden Forschern beim Aufsuchen ihrer Probleme. Teils sind dafür ihre Anlagen, teils die recht unterschiedlichen Arbeitsbedingungen in Deutschland und Finnland verantwortlich zu machen. ASCHAN, obwohl ein streng wissenschaftlich denkender Kopf, verdankt viele Anregungen zu seinen Arbeiten Fragen, die ursprünglich technische Probleme betrafen; BREDT, obwohl wie ASCHAN zunächst auch einige Jahre in der Praxis tätig, hat späterhin Anregungen aus dieser nicht mehr empfangen. Auf sein eigentliches Arbeitsgebiet, das Gebiet der alicyclischen Verbindungen, kam ASCHAN (1887) durch eine Anregung aus der Praxis; einen in der Erdölindustrie in Baku tätigen finnischen Chemiker bat er um Überlassung der dort abfallenden Naphthensäuren. Nachdem er diese als alicyclische Carbonsäuren erkannt hatte, beschäftigte ihn — teilweise im BAEYERschen Laboratorium in München — die Darstellung der Hexahydrobenzoësäure und weiter die Camphersäure; später galt seine Arbeit hauptsächlich dem Camphen, dem Pinen und Verbindungen der Fenchonreihe. Das Gesamtgebiet der alicyclischen Verbindungen verlor er jedoch nie aus den Augen; sein umfassendes Werk darüber (1905) legt davon Zeugnis ab. Im Experiment führte ihn sein Weg von den Naphthenen zu den Terpenen und weiter in Arbeiten, die ursprünglich durch die Nöte des Weltkriegs bedingt waren, zu den Harzsäuren. Seine Untersuchungen über Terpentinöl und Harze galten neben der wissenschaftlichen Erkenntnis gleichzeitig der Nutzbarmachung der Rohstoffquellen seines Vaterlandes.

Bei ASCHAN wird also die Richtung der wissenschaftlichen Forschung mitbedingt durch Rohstofffragen. Dieser Umstand bringt ihn unmittelbar in Berührung mit Problemen, die mit dem Vorkommen der Stoffe in der Natur zusammenhängen. Deshalb bedeuten seine Arbeiten auf dem Gebiete der alicyclischen Verbindungen mehr als Konstitutionsforschung. Seine letzten Untersuchungen über die Terpene führen ihn zum Problem ihrer Biogenese, das er als für die Zukunft wichtig in seinem Buche: Naphtenverbindungen, Terpene und Campherarten besonders herausstellt. Er wird dazu durch die wichtige Feststellung veranlaßt, daß Terpene vom Sylvestrentypus nicht in Natur vorgebildet sind, sondern sich erst bei unvorsichtiger Aufarbeitung aus den Carenen, die den Dreiring enthalten, bilden.

Es ist eigenartig, daß mit genau demselben Thema das wissenschaftliche Lebenswerk eines anderen, fast auf denselben Tag gleichaltrigen Terpenchemikers, FRIEDRICH WILHELM SEMMLER, ausklingt. (SEMMLER ist am 11. Mai 1860, ASCHAN am 16. Mai 1860 geboren.) Dieser findet zur gleichen Zeit (1927), daß im Öl aus Kienstubben und Kieferwurzeln nicht, wie man früher annahm, Sylvestren vorkommt, sondern Δ_3- und Δ_4-Caren. Daß SEMMLER in seiner letzten Arbeit ebendahin gelangt, wo ASCHAN sein Werkzeug aus der Hand legt, ist bei der sonst so verschiedenen Veranlagung von SEMMLER und ASCHAN darauf zurückzuführen, daß sich beide Forscher für das natürliche Vorkommen und die Aufarbeitung der natürlich vorkommenden Terpene interessieren und sich die Frage vorlegen, ob die in den sog. Naturprodukten gefundenen Stoffe wirklich natürlichen Ursprungs sind oder ob sie nicht letzten Endes dem Eingriff des Menschen bei ihrer Isolierung ihre Entstehung verdanken. Beide Forscher stehen hierin in einem bemerkenswerten Gegensatz zu ADOLF V. BAEYER, wovon weiter unten die Rede sein wird. SEMMLER schreibt gleich zu Beginn seiner Arbeiten selbst[1]): „Bei meinen folgenden Untersuchungen wurde ich von dem Gedanken geleitet, daß es möglich sein werde, durch in der Natur vorkommende ätherische Öle . . . sowohl einen Einblick in die Konstitution der letzteren zu gewinnen, als auch einen Weg zu eröffnen, auf welchem es möglich sein wird, eine Vorstellung zu erlangen über den chemischen Vorgang, durch welchen in der Pflanze gewisse Gruppen von Terpenen entstehen." Die unterschiedliche Veranlagung von SEMMLER und ASCHAN, die in ihren letzten Arbeiten auf dasselbe Ziel zustreben, zeigt sich gerade bei diesen in der Art und Weise, wie sie die Carenfrage bearbeiten, sehr deutlich. ASCHAN stellt das weitere Problem des natürlichen Vorkommens der Terpene heraus, SEMMLER legt den Hauptwert auf Detailarbeit in

[1]) Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 1098 (1890).

der Erforschung der Konstitution der beiden Carene, die er durch oxydativen Abbau festlegt, und löst damit eine Frage, auf deren erschöpfende Beantwortung ASCHAN verzichtete. Obwohl auch SEMMLER ein umfangreiches Sammelwerk, Ätherische Öle, 4 Bände stark, verfaßt hat, es erschien 1906, also wenig später, als ASCHANS Alicyclische Verbindungen, so ist doch sein Lebenswerk enger umgrenzt als das ASCHANS. Von vornherein geht SEMMLER einen anderen Weg. Er beginnt, angeregt durch seine Tätigkeit als Assistent am Chemisch-Pharmazeutischen Institut der Universität Breslau, die ihn mit ätherischen Ölen zunächst vom pharmazeutischen Standpunkt aus in Berührung brachte, 1890 mit der Untersuchung der *acyclischen* Terpenverbindungen. Man verdankt ihm die Aufklärung der Konstitution von Geraniol, Citral, Citronellal, Citronellol und ähnlichen Stoffen. Zu den monocyclischen Terpenen leitet ihn die Überführung von Citral in Cyclocitral durch Säuren hinüber, eine Reaktion, die alsbald in den Händen von FERDINAND TIEMANN, des schon längere Zeit auf dem Gebiete der Riechstoffe tätigen Chemikers, Bedeutung für die Iononsynthese erlangen sollte, bei der in ganz entsprechender Weise Pseudoionon in Ionon übergeht.

Später führte SEMMLER mit dem 12 Jahre älteren TIEMANN zusammen Untersuchungen über monocyclische Terpene aus, als deren wichtigstes Ergebnis die Aufklärung der Konstitution des α-Terpineols gleichzeitig mit WALLACH zu nennen ist. Die weitergehenden Arbeiten TIEMANNS über Limonen legten dann überhaupt die Konstitution der wichtigsten Verbindungen vom Limonentypus eindeutig fest. Weniger glücklich war TIEMANN in der Ausdeutung seiner schönen Versuche des Abbaus in der Pinen- und Campherreihe. In der Reihe der monocyclischen Terpene schlägt SEMMLER weiter mit dem durch oxydativen Abbau geführten Konstitutionsbeweis des Pulegons die Brücke von diesem zur Menthonreihe. In der Reihe der bicyclischen Verbindungen sind es zunächst Verbindungen mit der Kombination von Dreiring und Fünfring, wie sie im Thujon (Tanaceton), Sabinen und Sabinol vorliegt, deren Konstitutionsaufklärung er sich zuwendet. Das eine Methengruppe enthaltende Sabinen führt ihn zur Beschäftigung mit anderen Verbindungen mit semicyclischer Doppelbindung, von denen hier β-Pinen und Camphen genannt seien. Die Konstitution des Fenchons erschaute er als erster richtig, doch versagten an diesem gegen Oxydationsmittel so ungewöhnlich resistenten Keton seine sonst mit Meisterschaft geübten Methoden des oxydativen Abbaus, so daß der experimentelle Beweis dafür erst durch die Umwege einschlagenden Abbauversuche ASCHANS und durch andere Reaktionen erbracht werden konnte. Es würde zu weit führen, hier noch im einzelnen auf SEMMLERS Untersuchungen verschiedenartiger ätherischer Öle und seine Bemühungen um die Konstitution von Sesquiterpenen und Sesquiterpenalkoholen einzugehen.

Diese Skizze seines Lebenswerkes läßt erkennen, daß der Weg SEMMLERS, der ihn am Ende auf die gleichen Probleme führt wie ASCHAN, ein gänzlich anderer ist. Von verhältnismäßig einfachen Verbindungen ausgehend, gelangt er, vom Experiment sich leiten lassend, folgerichtig zu den komplizierteren und erweitert seinen Gesichtskreis in dem Maße, wie das Experiment fortschreitet. ASCHAN dagegen wagt es erst, experimentelle Entscheidungen zu treffen, nachdem er sich eine umfassende theoretische und stoffliche Übersicht verschafft hat.

Beim Vergleich der Arbeitsweise SEMMLERS und ASCHANS darf man weiter nicht vergessen, unter welch verschiedenen äußeren Umständen beide ihren Forschungen nachgehen konnten. SEMMLER, einer begüterten Landwirtsfamilie entstammend, konnte nach einem in aller Muße durchgeführten Studium, bei dem auch das studentische Leben und Treiben im Kreise lustiger Kameraden einer studentischen Verbindung an den Universitäten Straßburg und Breslau nicht zu kurz kam, von seiner erst 1887 erfolgten Promotion an als Privatgelehrter der wissenschaftlichen Forschung leben, da er als Privatdozent und später Professor in Greifswald 1890—1906, in Berlin 1907—1909 fast immer nur mit einer beschränkten Vorlesungstätigkeit, nicht aber mit dem Praktikumsunterricht belastet war. Erst von 1910 ab erwuchsen ihm mit der Übernahme des Ordinariats für organische Chemie an der neugegründeten Technischen Hochschule in Breslau umfangreichere amtliche Verpflichtungen, die ihn aber nicht hinderten, wie früher in den Ferien seine Zeit dem ihm gehörenden, musterhaft geführten Rittergut Ramin in Pommern und seinem väterlichen Gut in der Mark nahe der pommerschen Grenze zu widmen und auch damit zusammenhängenden landwirtschaftlichen und volkswirtschaftlichen Fragen nachzugehen. Nach dem Kriege widmete er sich sogar unter Aufgabe seines Lehramtes fast ausschließlich der nationalen Politik und trieb die Chemie nur mehr als Liebhaberei.

ASCHAN mußte seiner ganzen Entwicklung nach eine andere Einstellung zur Wissenschaft haben als SEMMLER. Aufgewachsen in einem Lande, wo es damals keine chemische Industrie gab, wo die chemische Tradition von GADOLIN, der einst einen Ruf nach Göttingen abgelehnt hatte, durch unglückliche Umstände verloren gegangen war, hatte er sich selbst seinen Weg bahnen müssen. Erst während mehrerer Studienaufenthalte in Deutschland, unter anderem bei AUGUST WILHELM VON HOFMANN und ganz besonders bei ADOLF VON BAEYER, kam er mit rein wissenschaftlicher Forschung in engere Berührung, nachdem er zuvor ganz überwiegend der praktischen Seite der Chemie zugewendet gewesen war. Aber, wie schon erwähnt, hat er letztere auch später, als er auf dem Gebiete der reinen Wissenschaft hervorragende

Leistungen vollbrachte, niemals außer acht gelassen. Es erwuchsen ihm dadurch zahlreiche, außerhalb der wissenschaftlichen Arbeit liegende Aufgaben, die in der Errichtung des Zentrallaboratoriums der chemischen Industrie in Finnland gipfelten. Galt es doch in Finnland, chemisch-wissenschaftliche Forschung mit dem Aufstreben einer chemischen Industrie in fruchtbare Verbindung zu bringen, eine Aufgabe, der ASCHAN und ebenso sein Kollege an der Technischen Hochschule Helsinki, KOMPPA, einen erheblichen Teil ihrer Arbeitskraft opfern mußten. Darüber hinaus widmete sich ASCHAN wie SEMMLER zur Wahrung der nationalen Belange seiner Heimat der Politik als Reichstagsabgeordneter, aber neben der starken unterrichtlichen Belastung durch sein Ordinariat an der Universität. So wird es verständlich, daß er in seinen Arbeiten nicht immer liebevoll jede Einzelheit verfolgen konnte wie SEMMLER; daß er bei seiner Gründlichkeit nur ungern darauf verzichtete, kann man sich denken und merkt es auch in seinem „Testament", dem obenerwähnten Buche Naphtenverbindungen, Terpene und Campherarten, aus welchem man das Bedauern herausfühlt, daß er die Hände in den Schoß legen mußte, ohne alle Versuche, um die es ihm ging, durchgeführt zu haben. Man spürt in ASCHANS Arbeiten das Ringen um die Erkenntnis viel mehr als bei SEMMLER, dessen chemisches Lebenswerk jene Gefälligkeit im Aufbau zeigt, die nur bei sorglosen Lebensverhältnissen in einem reichen Lande zustande kommen kann.

Auch ADOLF VON BAEYERS Forschungen auf dem Gebiete der Terpenchemie unterscheiden sich in dieser gleichen Richtung wie die Arbeiten SEMMLERS von ASCHANS Forschertätigkeit. BAEYER hatte bei seinen Terpenarbeiten sogar die reichlichen Mittel des damals größten chemischen Instituts in Deutschland, des Münchener Instituts, zur Verfügung und konnte ganz nach seinem Belieben der freien wissenschaftlichen Forschung nachgehen. Es ist besonders reizvoll, das Lebenswerk ASCHANS einmal dem SEMMLERS, das andere Mal dem BAEYERS gegenüberzustellen, denn während SEMMLERS Lebenswerk den gleichen *Abschluß* hat wie bei ASCHAN, sind es bei BAEYER im *Anfang* dieselben Ideengänge wie bei ASCHAN, welche ihn zur Terpenchemie geführt haben. BAEYER wurde durch seine Arbeiten über die Hydrierung der Phthalsäuren mit Natriumamalgam, ASCHAN durch die Hydrierung der Benzoësäure auf das Gebiet der alicyclischen Verbindungen gelenkt. Letzterer lernte dabei als junger Forscher zum ersten Male rein wissenschaftlichen Problemen auf den Grund sehen; BAEYER war fast 60 Jahre alt, als er seine Terpenarbeiten begann. Er hatte bei seinen Forschungen über den Indigo und über die Konstitution des Benzols tiefste Geheimnisse der organischen Chemie zu ergründen versucht. Was KOLBE noch in den 70er Jahren als aussichtsloses Beginnen hingestellt hatte, die Lage der Atome im Molekül zu ermitteln, war ihm bei einer so komplizierten Verbindung wie dem Indigo gelungen. Dann hatte er freilich bei seinen Benzolarbeiten trotz aller experimentellen Erfolge erkennen müssen, daß gelegentlich das Problem der chemischen Konstitution doch zu tief liegen konnte, um mit den damals zur Verfügung stehenden Hilfsmitteln gelöst zu werden. Der durch eine gesicherte theoretische Vorstellung gekrönte Abschluß blieb BAEYERS Arbeiten über die Konstitution des Benzols versagt. Vielleicht ist BAEYER manchmal dabei zumute gewesen wie

> dem Tier auf dürrer Heide
> von einem bösen Geist im Kreis herumgeführt
> Und ringsumher ist schöne, grüne Weide.

Die schöne grüne Weide, auf die BAEYER nun (1890) hinaustrat, war das Land der Terpene. Diese wandlungsfähigen Verbindungen erschienen ihm wie Blumen auf der Wiese, die er auf Grund seiner reichen experimentellen Erfahrungen ohne allzu große Mühe zu einem schönen Strauß zu vereinigen suchte. Seine ganze Freude am Experimentieren durfte er noch einmal auskosten, ehe er, durch die Last des Alters müder und müder werdend, das Reagensglas aus der Hand legen mußte. Ein alternder Forscher erlebte hier nach Jahren mühsamsten Ringens um tiefste theoretische Fragen der organischen Chemie, die er schließlich nur mit einem nescimus beantworten konnte, noch einmal eine zweite Jugend. So erscheint es verzeihlich, daß BAEYER ein Gebiet betrat, das vor ihm schon ein anderer Forscher mit weitschauender Planung zu erschließen sich vorgenommen hatte: OTTO WALLACH hat BAEYER diese Einmischung Zeit seines Lebens nicht recht verzeihen können; er fühlte wohl auch, daß BAEYER dabei keine so weitschauenden Pläne mehr leiteten wie bei den Harnsäure-, Indigo- und Benzolarbeiten. Deshalb war auch die Einstellung BAEYERS zur Terpenchemie eine andere als die der meisten anderen Forscher, die ihr ihre Lebensarbeit gewidmet haben.

In den BAEYERschen Terpenarbeiten spürt man die Freude am Experimentieren in der gleichen Weise, wie sie in der Lebensarbeit AUGUST WILHELM VON HOFMANNS zum Ausdruck kommt. Sie sind glänzende und eindrucksvolle experimentelle Leistungen, die aus dem Einfall des Augenblicks beim Versuch selbst hervorgehen, aber nicht in dem Versenken in ein tiefgründiges Problem ihren Ursprung haben. Soweit ein Problem gestellt wird, ist es das der Aufklärung der Konstitution in demselben Sinne, wie es BAEYER bei den Indigoarbeiten immer vorgeschwebt hatte. BAEYER hat sich niemals im Gegensatz zu SEMMLER und ASCHAN dafür interessiert, wo die Verbindungen, deren Konstitution er aufklärte, in der Natur vorkommen, welche Rolle sie dort spielen und wie sie dort entstehen; ebensowenig lag ihm an einer technischen Auswertung seiner Forschungen. Man muß in seinen Lebenserinnerungen nachlesen, wie er zur Beschäftigung mit der Harnsäure und mit dem Indigo gekommen ist, um zu

verstehen, weshalb er so völlig an physiologischen Fragen, die mit dem Indigo zusammenhängen, vorübergegangen ist und die Entdeckung des Indoxyls als Stoffwechselprodukt im Pflanzen- und Tierreich, die Auffindung des Pflanzenindicans und Harnindicans, anderen Forschern, nämlich BAUMANN und TIEMANN, überlassen hat. Den Indigo hat er nicht etwa deshalb herausgegriffen, weil er erkannt hätte, daß die Konstitutionsaufklärung und die Synthese gerade dieses technisch außerordentlich wichtigen Farbstoffes möglicherweise als Unterlagen für die technische Darstellung künstlichen Indigos dienen und damit der Allgemeinheit Nutzen bringen könnte, sondern es ist eine ganz zufällige Bekanntschaft mit dieser blauen Farbe aus seiner Knabenzeit. Es gab ja auch genug tatkräftige, auf den Hochschulen herangezogene Praktiker in Deutschland, die es zur Beschäftigung mit solchen Aufgaben drängte und denen er dazu gern seine Erfahrungen zur Verfügung stellte.

Wie sehr es BAEYER bei seinen Terpenarbeiten auf das Auskosten der Freuden eines Experimentators ankam, kann man aus zwei Umständen schließen. Er machte die meisten Versuche selbst, nur von seinen Privatassistenten unterstützt; von studentischen Mitarbeitern, die er in dem großen Münchner Institut in großer Anzahl hätte haben können, machte er kaum mehr Gebrauch, sondern überließ sie jüngeren Kollegen. Dann war er auch anscheinend gar nicht besonders traurig darüber, als sich herausstellte, daß die meisten Konstitutionsformeln, die er aus seinen Versuchen in der ersten Zeit seiner Beschäftigung mit den Terpenen hergeleitet hatte, unrichtig waren[1]) — seine Beobachtungen, die er gemacht hatte, waren jedenfalls unbestritten richtig und behielten ihren Wert; das war ihm die Hauptsache. Sie erstreckten sich auf Abbaureaktionen und Abwandlungsreaktionen verschiedener natürlich vorkommender Terpenverbindungen; planmäßige synthetische Versuche zu Zwecken der Konstitutionsbestimmung hat BAEYER nicht angestellt.

Wie BAEYER hat auch OTTO WALLACH, der „Altmeister der Terpenchemie", sein Lebenswerk vollbringen können, ohne dabei an etwas anderes als an die ihn beschäftigenden wissenschaftlichen Probleme denken zu müssen. Freilich mußte er wesentlich länger als BAEYER, nämlich bis zu seinem 42. Lebensjahre warten, bis er 1889 in eine selbständige Stellung, als Direktor des Chemischen Instituts nach Göttingen, berufen wurde. Gleichwohl hatte er vorher schon im KEKULÉschen Institut in Bonn als Abteilungsvorstand recht günstige Arbeitsbedingungen gehabt; in Göttingen konnte sich dann in dem eben von VICTOR MEYER, seinem Vorgänger, beträchtlich erweiterten und stets gut besuchten Institut seine Forschertätigkeit voll entfalten. Seine wissenschaftlichen Erfolge brachten ihn ferner in enge Verbindung mit der deutschen Riechstoffindustrie, die damals nicht zum wenigsten auf Grund seiner und seiner Schüler Arbeiten rasch aufblühte; sie versorgte ihn bereitwilligst mit wertvollstem, anderen Forschern nicht zugänglichem Ausgangsmaterial. Wie abgeschlossen sein Lebenswerk ist, zeigt das seine Arbeiten zusammenfassende Buch: Terpene und Campher, das 1913, 2 Jahre vor dem Rücktritt WALLACHS vom Lehramt, in 2. Auflage erschien und somit fast alle von WALLACH gemachten Beobachtungen enthält. Ein gewaltiges Tatsachenmaterial ist darin niedergelegt. Auch die weitschauende Planung, die zu dessen Gewinnung geführt hat, ist darin zu erkennen. Dagegen gibt es bemerkenswerterweise keine Hinweise für künftige Forschungen; es sind in ihm keine Probleme herausgestellt, die eine kommende Generation auf dem Terpengebiet noch zu lösen hat. Daraus geht hervor, daß WALLACH sein Lebenswerk im wesentlichen für abgeschlossen hielt, und wenn ihm auch die letzte Abrundung infolge des Weltkrieges versagt blieb, der ihn mit einem Schlage aller seiner Mitarbeiter beraubte, so war es ihm doch noch vergönnt, bis ins hohe Alter hinein seine Freude am Experimentieren bei der Lösung einiger der unvollendet gebliebenen Aufgaben zu genießen. In seiner Abgeschlossenheit steht WALLACHS Buch im auffallenden Gegensatz zu dem obenerwähnten „Testament" ASCHANS: Naphtenverbindungen, Terpene und Campherarten, das außer den eigenen Arbeiten noch zahlreiche Hinweise auf ungelöste Fragen als Anregungen für die kommende Generation enthält.

So weitgesteckt auch im Jahre 1884, beim Beginn der Arbeiten, die Zielsetzung, die WALLACH sich stellte, erschien — weit genug, um ein langes Forscherleben auszufüllen —, so war sie doch nicht mit einer Fernsicht gewählt, die über das Können einer Forschergeneration hinausreichte. Dabei war sie an sich schon kühn genug und viel umfassender, als die der meisten anderen Terpenforscher, z. B. SEMMLER, TIEMANN oder BAEYER. Wie verwegen WALLACHS Plan ursprünglich erschien, zeigt sein Erlebnis mit KEKULÉ, als er diesem von seiner Absicht, die Terpene zu erforschen, Kenntnis gab.

WALLACH faßte diesen Plan freilich nicht in jugendlichem Alter, das stürmisch vorandrängt, sondern er sah sich erst als 37jähriger, als gereifter Forscher, nach seiner Lebensaufgabe um. Darauf geführt wurde er durch seine Unterrichtstätigkeit am Bonner Chemischen Institut, die ihm nach Übernahme des Extraordinariats zum Unterricht der Pharmazeuten verpflichtete. Wie SEMMLER 6 Jahre später in Breslau, so hat hier WALLACH in Bonn der pharmazeutische Unterricht in Berührung mit den Terpenen gebracht. Im Rahmen des pharmazeutischen Lehrplans mußte er über die ätherischen Öle vortragen, ein Kapitel, das damals den reinen Chemiker kaum interessierte — war doch mit der aufblühenden Strukturchemie in

[1]) Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 4 (1896). Dort findet sich auch die unumwundene Anerkennung der Verdienste von GEORG WAGNER bei seiner Aufstellung zahlreicher richtiger Strukturformeln (vgl. weiter unten S. 23).

diesem Stoffgewirr vorläufig gar nichts machen. Deshalb machte KEKULÉ, der auch unter dem Eindruck der Schwierigkeiten bei der von ihm einstmals aufgegriffenen Konstitutionsbestimmung des Camphers stand, WALLACH keinen Mut, als dieser ihn fragte, ob er Flaschen mit ätherischen Ölen aus KEKULÉs Privatlaboratorium für seine geplanten Untersuchungen benutzen dürfe: „Ja, wenn Sie damit etwas anfangen können", äußerte er ironisch lächelnd, „mit solchen unentwirrbaren Gemischen kann der Chemiker nichts anfangen." Es erinnert diese Begebenheit[1]) an die Abmahnung LIEBIGS an AUGUST WILHELM VON HOFMANN, als sich dieser mit dem Steinkohlenteer zu beschäftigen begann: „Lassen Sie das, mit dem Gespüle ist ja doch nichts anzufangen." Aber ebensowenig wie einst HOFMANN ließ sich WALLACH durch eine Autorität abschrecken. Er entwarf einen Arbeitsplan, der sich ganz von den sonst im Institut geübten Gepflogenheiten entfernte. Die Erfahrungen, die KEKULÉ bei seinen Untersuchungen über die Struktur des Camphers gemacht hatte, mögen in WALLACH Zweifel erweckt haben, ob man das unter dem Namen Terpene und Campher zusammengefaßte Gebiet der Naturstoffe zweckmäßig mit der Strukturbestimmung eines einzelnen Stoffes anpacken solle, für die allein man würde Jahre brauchen müssen. Nicht in Einzelprobleme wollte sich WALLACH verlieren, sondern eine als bedeutungsvoll erkannte Klasse von Naturstoffen in ihrer ganzen Breite erforschen und möglichst viele Brücken von einem Stoff zum anderen schlagen. Diese Einstellung den Naturstoffen gegenüber ist also eine ganz andere, als man sie beispielsweise bei BAEYER findet, wenn dieser sich zum Beispiel in das Indigoproblem gewissermaßen verbohrt. Sie ist vielmehr im Grunde genommen dieselbe, die EMIL FISCHER bei seinen Zucker-, Gerbstoff- und Eiweißarbeiten gehabt hat. Wäre es FISCHER dabei um die Konstitution der Verbindungen gegangen, so wäre er nicht ziemlich achtlos an TOLLENS' Cyclohalbacetalformel der Zucker vorbeigegangen oder hätte wenigstens die damit zusammenhängenden Probleme, um deren Lösung sich später erfolgreich WALTER NORMAN HAWORTH bemüht hat, als des Schweißes eines gewiegten Experimentators würdig herausstellt. Auf die Formeln kommt es FISCHER weniger an als auf die Zusammenhänge, die er aus ihnen herauslesen kann. Noch mehr sind bei WALLACH die Formeln in erster Linie Mittel zum Zweck, um für das Experiment verbindende Ideen zu finden. WALLACH erkennt, daß die Schwierigkeiten bei der Erforschung der Struktur der Terpene zum guten Teil auf einer auffallend häufigen Durchbrechung des Prinzips der möglichst geringen Strukturänderung beruhen. Sichere Anhaltspunkte, für welche Reaktionen dies Prinzip in Geltung ist, für welches nicht, besitzt man vorläufig nicht. Er bemüht sich auch nicht, planmäßig zu erforschen, auf welchen konstitutiven Eigentümlichkeiten das Versagen des sonst doch so oft bewährten Prinzips beruht. Diese Arbeit überläßt er anderen Forschern, die an einzelnen Stellen sehr in die Tiefe graben, wie beispielsweise JULIUS BREDT. Ihm geht es um die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Bestandteilen der ätherischen Öle. WALLACH legt daher, nachdem er diese durch chemische Reaktionen und physikalische Konstanten möglichst eindeutig charakterisiert hat, durch seine Versuche die mannigfaltigen Übergänge fest, die von einem Terpen zum anderen führen. Wie kein anderer hat daher WALLACH die Wandlungsfähigkeit der verschiedenen Terpene gemeistert. Oft genug ist es dabei vorgekommen, daß wechselseitige Übergänge zwischen Verbindungen verwirklicht wurden, über deren Struktur noch erhebliche Zweifel obwalteten. WALLACH benutzt jeweils die Formeln, die sich am einfachsten mit den augenblicklich vorliegenden Tatsachen vereinigen lassen. Dem Spekulieren in Formeln ist er so abhold, daß er des öfteren nicht die Vorteile einer noch nicht in allen Einzelheiten bewiesenen Formel erkennt; so hat er beispielsweise erst verhältnismäßig spät die richtige SEMMLERsche Formel für das Fenchon — die SEMMLER selbst allerdings noch nicht vollständig bewiesen hatte — benützt. Bestimmte Formeln einwandfrei bewiesen hat WALLACH selten, so beispielsweise die Formel des α-Terpineols, die zur selben Zeit auch TIEMANN und SEMMLER aus ihren Versuchen ableiteten. Solche Beweise waren bei WALLACH stets analytischer Natur; mit Strukturbeweisen durch Synthese hat er sich nie abgegeben. An Diskussionen, die sich mit der Ableitung von Formeln aus den Versuchsergebnissen befassen, hat er sich nicht beteiligt, auch selber nur selten eingehendere Betrachtungen über Strukturformeln, wie sie zumal ASCHAN und BREDT gepflogen haben, angestellt. Sein Mißtrauen gegen solche Erörterungen ging zuweilen recht weit, ihren Wert hat er manchmal zu gering eingeschätzt. Der Instinkt für die richtige Formel ging ihm ab, und er vermochte daher nicht immer zwischen phantasievollen Spekulationen und gesunden glücklichen Intuitionen, die mit noch lückenhaftem Beweismaterial arbeiteten, zu unterscheiden. Das Gefühl für die richtige Formel hatte der frühverstorbene deutsch-russische, in Warschau tätige Chemiker GEORG WAGNER, dem man beispielsweise die richtige Formel für das Pinen und für das Camphen verdankt. Sein gesunder Instinkt ließ ihn meist richtig erkennen, bei welchen Reaktionen Umlagerungen eintreten; ein besonders wichtiger Typus einer Umlagerungsreaktion, der beispielsweise bei den Übergängen Pinen → Bornylchlorid → Camphen vorliegt, wird deshalb auch nach ihm WAGNERsche Umlagerung genannt. Freilich konnte sich auch WAGNER, wenn auch nur selten, irren; so hielt er das Isoborneol für einen tertiären Alkohol, übrigens ebenso wie SEMMLER, im Gegensatz zur Auffassung HALLERS und anderer Chemiker, die

[1]) WALLACH hat sie mir selber einmal erzählt; WALDEN erwähnt sie in seiner Geschichte der organischen Chemie ebenfalls.

in ihm einen sekundären Alkohol sahen, wofür 1905 BREDT überzeugende Beweise zusammenstellte. Da seine eigenen experimentellen Beiträge zur Terpenchemie nicht den Umfang hatten[1]) wie bei den meisten anderen angesehenen Terpenchemikern, wurde anfangs sein klarer Blick nicht nur von WALLACH, sondern auch von den Strukturbestimmung treibenden Terpenchemikern, wie TIEMANN und SEMMLER, verkannt. WAGNER hatte bei seinen Experimenten allerdings das Glück, mit einer Reaktion an die Terpenchemie heranzukommen, bei der nur selten Umlagerungen eintreten, nämlich die Oxydation mit alkalischem Permanganat; er übertrug diese von den aliphatischen ungesättigten Verbindungen auf die Terpene.

WALLACH ist also im Gegensatz zu den meisten anderen auf dem Gebiete der Terpene tätigen Forschern kein Strukturchemiker. Es mag ihm bei der Ausführung des von ihm entworfenen Planes vorgeschwebt haben, wichtige Vorarbeit für spätere pflanzenphysiologisch-chemische Forschung zu leisten; sicher ist das nicht zu erkennen, aber daß er über solche Dinge auch nachgedacht hat, davon legt seine schon 1891 ausgesprochene Auffassung vom Isopren als Grundbaustein der Terpene[2]) Zeugnis ab. Jedenfalls steht aber eine Problematik nach dieser Richtung hin bei WALLACH sehr im Hintergrund, während sie SEMMLER von vornherein betont. Was WALLACH an der Terpenchemie sicherlich von Anfang an gereizt hat, ist die Mannigfaltigkeit und Wandlungsfähigkeit der sich hier auftuenden Stoffwelt, die auch BAEYER gelockt und auf die am Schreibtisch gründlich nachdenkenden Forscher wie ASCHAN und BREDT ihre Wirkung nicht verfehlt hat. Diesen Reiz hat die Terpenchemie wohl überhaupt auf jeden Forscher, der mit ihrem Gebiet zu tun gehabt hat, ausgeübt, gleichgültig, von welcher Seite her er sich ihr genaht hat.

Um die technische Auswertung seiner Beobachtungen hat sich WALLACH nicht gekümmert und brauchte es auch nicht zu tun. In der Riechstoffindustrie waren seine Schüler, von denen ALBERT HESSE und EDUARD GILDEMEISTER genannt seien, und andere namhafte Chemiker, wie BERTRAM und WALBAUM, tätig, die dafür sorgten, daß den Ergebnissen von WALLACHS Arbeiten die praktische Verwertung nicht versagt blieb.

Der Schwerpunkt bei den Arbeiten der bisher genannten Terpenchemiker — BREDT, ASCHAN, SEMMLER, TIEMANN, BAEYER, WALLACH und WAGNER — liegt teils bei einer Konstitutionsaufklärung durch Abbauversuche, teils bei Abwandlungsreaktionen der natürlichen Terpenverbindungen. Nur gelegentlich hat einer oder der andere von ihnen sich mit der Synthese beschäftigt, und wenn es geschah, so galt die Synthese nicht der Erhärtung einer Strukturformel, sondern war von anderen Gesichtspunkten aus unternommen. Bei TIEMANN, teilweise aber auch bei SEMMLER, war die praktische Bedeutung solcher Synthesen für die Riechstoffindustrie ausschlaggebend. Bei WALLACH dienten synthetische Versuche, die er mit einfachen Verbindungen der Cyclopentan-, Cyclohexan- und Cycloheptanreihe durchführte, hauptsächlich dem Zweck, das Verhalten der Stammsubstanzen der ringförmigen Terpene kennenzulernen, um dann weiter die dabei erworbenen Kenntnisse der Terpenchemie nutzbar zu machen. Der Grund für eine solche Vernachlässigung der Synthese bei so vielen namhaften Terpenchemikern ist darin zu suchen, daß der vom Naturstoff ausgehende Forscher zunächst analytische Arbeit leisten, den Stoff zergliedern muß. Erst wenn er dadurch sichere Anhaltspunkte für die Konstitution gewonnen hat, kann er an eine erfolgreiche Synthese, sei es des Naturstoffs selbst, sei es seiner Abbauprodukte, denken. Die Durchführung der Abbaureaktionen und die Deutung der dabei und bei der Umwandlung der Terpene ineinander erhaltenen Ergebnisse bereitete aber so viel Schwierigkeiten, daß die damit beschäftigten Forscher gar nicht oder kaum mehr zur Synthese gelangten.

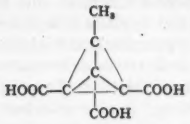
Wer zur Zeit, als für die meisten Terpene die Strukturformeln noch nicht feststanden — das ist also in der Zeit der 80er und 90er Jahre des vorigen Jahrhunderts —, synthetisch auf diesem Gebiete vorgehen wollte, sah kein klares Ziel vor sich. Es konnte sich daher mit der methodischen Ausarbeitung der für die Synthese von Terpenverbindungen wichtigen Verfahren damals nur jemand beschäftigen, der nicht vom Naturstoffproblem aus an die cyclischen und bicyclischen Verbindungen herangeführt wurde. Das war bei WILLIAM HENRY PERKIN jun. der Fall, der sich als erster synthetischer Chemiker den Terpenen genaht hat. Zu einem Vorstoß in dieser Richtung setzte dieser mit ASCHAN und SEMMLER gleichaltrige Forscher — er ist am 17. Juni 1860 geboren — deswegen an, weil ihn die alicyclischen Verbindungen aus theoretischen Gründen interessierten. Er hat sich ganz von selbst aus zu der Zeit, als er im BAEYERschen Laboratorium in München arbeitete, 1882 — also fast 10 Jahre früher als ASCHAN und SEMMLER sich dem Gebiet der alicyclischen Verbindungen bzw. der aliphatischen Terpene zuwandten — die Aufgabe gestellt zu untersuchen, ob drei-, vier- und fünfgliedrige Kohlenstoffringe existenzfähig seien. Wiewohl die Strukturlehre die Möglichkeit von Drei-, Vier- und Fünfringen ohne weiteres als logische Konsequenz der Theorie der Atomverkettung vorhersehen ließ, hielten BAEYER, VICTOR MEYER und EMIL FISCHER angesichts der Tatsache, daß bis dahin noch keine einzige Verbindung dieser Art bekannt geworden war, das Beginnen PERKINS für recht aussichtslos;

[1]) WAGNER mußte lange Zeit unter sehr ungünstigen äußeren Bedingungen erst an der Landwirtschaftlichen Hochschule zu Nowo-Alexandrowsk im Lubliner Gouvernement, dann in Warschau arbeiten.

[2]) Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 1525 (1891), weitere Hinweise bei ASCHAN, Naphthenverbindungen, Terpene und Campherarten, S. 127.

allerdings machte ihm späterhin BAEYER doch Mut, seine Untersuchungen, die nicht ohne Rückschläge waren, fortzuführen. Die Synthesen PERKINS, die ihn zu Cyclopropan-, Cyclobutan- und Cyclopentanderivaten führten[1]), lieferten erst eine gesicherte experimentelle Grundlage für die Diskussion über die Struktur der solche Ringe enthaltenden Naphthensäuren und Terpenverbindungen. Es lag nur nahe, daß sich PERKIN später, als Formeln mit solchen Ringen für den Campher und die Terpene diskutiert wurden, der Synthese solcher Verbindungen und der aus ihnen erhaltenen Abbauprodukte zuwandte, um einen synthetischen Beitrag zu deren Konstitution zu liefern. Durch eine Synthese der Camphersäure konnte er den Beweis für die Richtigkeit der BREDTschen Campherformel führen. Eigentlich hatte er ihn schon 1903, ungefähr gleichzeitig mit KOMPPA, in der Hand, aber erst 1906, als er eine zur Analyse ausreichende Menge Camphersäure dargestellt hatte, wagte er ihn vor der breiten Öffentlichkeit bekanntzugeben. Verschiedene Synthesen von Terpin, die Synthese von Terpineol, Dipenten, Sylvestren, die bereits 1899 geglückte Synthese von cis- und trans-Caronsäure, die Auffindung des Epicamphers, den gleichzeitig auch BREDT entdeckt und später mit ihm gemeinsam bearbeitet hat — das sind nur einige wenige seiner Erfolge auf dem Gebiete der Terpenchemie. Von den Leistungen PERKINS bei der Erforschung anderer Naturstoffe soll hier nicht die Rede sein[2]).

Es sei nur als recht bemerkenswert hervorgehoben, daß PERKIN, der ganz von der theoretischen strukturchemischen Seite aus in die organische Chemie eingedrungen ist, später, nachdem ihn diese Studien einmal mit Naturstoffen in Berührung gebracht hatten, dem Reiz ausgedehnter Naturstoffuntersuchungen nicht hat widerstehen können und in der neu betretenen Arbeitsrichtung glänzende Erfolge, z. B. auf dem Gebiet der Alkaloide[2]), erzielt und bedeutende Schüler, vor allem ROBERT ROBINSON, in die gleiche Richtung gelenkt hat. ROBINSON ist freilich auf dem Terpengebiet nicht tätig gewesen. PERKINS Schüler SIMONSEN war der erste, der sich (1921 bis 1922) eingehender mit den Carenen beschäftigt hat, denen später ASCHAN wie SEMMLER in ihren letzten Arbeiten begegneten. SIMONSEN fand die Carene in indischen Pflanzen auf; so strahlten PERKINS Arbeiten von England ihre Wirkungen nach Indien aus, wo heute die synthetische Richtung von P. C. GUHA in Bangalore, der ursprünglich jahrelang auf ganz anderen Gebieten der organischen Chemie gearbeitet hat, gepflegt wird. Aber weit über den Einfluß auf Einzelpersönlichkeiten hinaus haben PERKINS synthetische Leistungen einer ganzen Generation englischer Chemiker ihren Stempel aufgeprägt. Zumal bei JOCELYN FIELD THORPE und seiner Schule fühlt man sie nachwirken, wenn beispielsweise Verbindungen wie



synthetisiert und von THORPE und CHRISTOPHER KELK INGOLD Erweiterungen der klassischen Form der Spannungstheorie versucht werden. Zahlreiche Stoffe, die PERKIN bei seinen synthetischen Arbeiten begegneten, regten noch lange Zeit zu Versuchen mit ihnen an; so sind z. B. die Glutaconsäurearbeiten THORPES entstanden. Die oftmals geglückte Schließung eines Drei- und Vierrings führte THORPE und seine Schule dazu, eine Reihe von Verbindungen als Derivate des durch Kondensation von Drei- und Vierring entstehenden Bicyclopentans zu formulieren. Hier stellte ein Schüler ASCHANS und sein Nachfolger im Lehramt, NIILO JOHANNES TOIVONEN, in meisterhaft gründlichen Untersuchungen die Struktur dieser Verbindungen als Cyclopentenderivate richtig.

Eine zweite Richtung der Terpenforschung in England nimmt ihren Ausgang eigenartigerweise von einem sonst auf dem Gebiete der aromatischen Chemie tätigen Forscher, HENRY EDWARD ARMSTRONG. Dieser kam, vom Studium der Sulfurierung ausgehend, auf den Gedanken, die Einwirkung von Schwefelsäure auf Campher näher zu untersuchen, die verschiedene Camphersulfonsäuren gibt. Der Fortführung dieser Arbeiten verdankt man insbesondere eine vertiefte Kenntnis der Verbindungen der Campherreihe. Sie ist mit den Namen A. LAPWORTH, F. B. KIPPING, M. O. FORSTER und T. M. LOWRY verknüpft und für die Entwicklung der organischen Chemie in England ebenso bedeutungsvoll geworden wie die Arbeiten von PERKIN jun. und seiner Schule. Die genannten Forscher haben sich, anders als PERKIN, nicht mit Synthesen alicyclischer Verbindungen befaßt, sondern sich mit der Reaktionsfähigkeit, den Abwandlungen und den physikalischen Eigenschaften einer Anzahl von Verbindungen der Campherreihe beschäftigt. Es ist dies die gleiche Arbeitsweise, die in Frankreich ALBIN HALLER gepflegt hat. So hat beispielsweise FORSTER die beiden stereoisomeren Bornylamine rein dargestellt und charakterisiert. LOWRY nahm den Campher und seine Derivate zum Ausgangspunkt seiner umfangreichen Arbeiten über die optische Aktivität und leitete damit zu einer Arbeitsrichtung hinüber, bei der Ergebnisse organisch-chemischer und physikalisch-chemischer Forschung miteinander verknüpft werden. Eine seiner ersten Beobachtungen war die Änderung der Drehung des α-Nitrocamphers mit der Zeit; im Anschluß daran prägte

[1]) Den Ruhm, das Cyclopropan als die erste Verbindung mit einem Dreiring synthetisiert zu haben, hat PERKIN freilich A. FREUND lassen müssen.

[2]) Die Beschäftigung mit Alkaloiden geht bei PERKIN auf Anregungen zurück, die er während seines Aufenthaltes in München von WILHELM KOENIGS empfangen hat.

er den Ausdruck Mutarotation, der später auf die schon länger bekannte Drehungsänderung von Zuckern übertragen wurde. Seine Neigung zu theoretischen Spekulationen brachte ihn ebenso wie LAPWORTH zu einer Gestaltung der theoretischen organischen Chemie, die in ihrer Denkweise für England typisch geworden ist und auch auf die aus der PERKINschen Richtung kommenden Forscher, wie INGOLD und ROBINSON, ihren Einfluß ausgeübt hat. Mit der Terpenchemie hat die Weiterentwicklung der englischen Forscher in dieser Richtung nichts mehr zu tun; es ist aber beachtenswert, daß die Forscher, die auf sie hingearbeitet haben, in ihrer wissenschaftlichen Laufbahn von der Terpenchemie ausgegangen sind. In einem Fall hat sich auch der umgekehrte Vorgang vollzogen: Von der Seite der Probleme der optischen Aktivität her kommend, die er bei ALFRED WERNER in Zürich und WILLIAM JACKSON POPE (einem Schüler ARMSTRONGS) in Manchester und Cambridge kennengelernt hatte, ist JOHN READ, heute in St. Andrews in Schottland, zu seinen Arbeiten gekommen, in denen er die Aufklärung der Stereoisomerieverhältnisse in der Menthon- und Carvomenthonreihe gebracht hat.

Das Problem, von dem die auf ARMSTRONG zurückgehende englische Schule ausging, die Sulfurierung des Camphers, ist auch heute noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. Schon frühzeitig erkannten die englischen Forscher, daß sie mit der Sulfurierung aromatischer Verbindungen nichts zu tun hat. Versuche, den besonderen Chemismus zu erklären, machte bereits KIPPING 1903. Heute sieht man dank der Arbeiten von Y. ASAHINA und PETER LIPP, die erst in den letzten Jahren ausgeführt worden sind, weiter; genau weiß man aber immer noch nicht, wie die π-Sulfurierung des Camphers, bei der die Sulfogruppe in eine der beiden Methylgruppen an der Brücke eintritt, verläuft.

In der synthetischen Leistung auf dem Terpengebiet wird PERKIN noch durch den finnischen Chemiker GUSTAF KOMPPA übertroffen. Allerdings hat KOMPPA nicht wie PERKIN weit über das Terpengebiet hinausgegriffen — das konnte er schon deshalb nicht, weil er fast alle experimentelle Arbeit selber, nur gelegentlich von Doktoranden und Privatassistenten unterstützt, ausführen mußte —, sondern er hat sich viele Jahre hindurch im wesentlichen auf die Synthese von Terpenverbindungen, zumal von bicyclischen Terpenverbindungen, beschränkt. Sein Ziel war, diese von Grund auf aufzubauen. So ist der Name KOMPPAS mit zahlreichen Totalsynthesen, voran der Totalsynthese der Camphersäure und des Camphers, verknüpft; noch in neuester Zeit sind ihm die Totalsynthese von α-Pinen und Synthesen in der Santenreihe gelungen. KOMPPAS Campher-synthese sollte mit ihrem durchsichtigen, planmäßigen Aneinanderfügen der Bausteine die BREDTsche Campherformel beweisen und somit das auf analytischem Wege erhaltene Ergebnis BREDTS und ASCHANS bestätigen. Es war die erste Totalsynthese einer bicyclischen Terpenverbindung. Fast zu gleicher Zeit (1903) erreichte, wie bereits erwähnt, PERKIN das gleiche Ziel, die Synthese der Camphersäure, wagte es nur nicht, sie bekanntzugeben. In neuerer Zeit (1927) ist N. J. TOIVONEN noch auf einem dritten Wege die Synthese der Camphersäure geglückt. Aus Camphersäure konnte man schon einige Jahre vorher in einer Teilsynthese, die J. BREDT und A. HALLER unabhängig voneinander gelang, über die Homocamphersäure hinweg den Campher darstellen.

Die erfindungsreiche Tätigkeit eines synthetisch arbeitenden Chemikers steht bei KOMPPA stets im Vordergrunde. In späteren Zeiten treten aber neben die Synthese noch andere Fragestellungen, zumal bei seinen Arbeiten über die Fenchene, die, zusammen mit den Fenchenarbeiten aus der ASCHANschen Schule von TOIVONEN und QVIST, heute ein abgerundetes Bild von diesem jahrzehntelang so verworren erscheinenden Gebiete — sind doch nicht weniger als 6 Fenchene $C_{10}H_{16}$ bisher bekannt geworden — geben. Hier erscheint die Erforschung der *Ursachen* der Wandelbarkeit und des *Chemismus der Umlagerungsreaktionen* als neues Ziel. In dieser Richtung war zuvor (1921) von anderer Seite her ein erfolgreicher Vorstoß durch HANS MEERWEIN erfolgt, der auf breiter Grundlage die Pinakolin- und Retropinakolinumlagerung studiert hatte. Die Isomerisation von Camphenhydrochlorid und Isobornylchlorid sowie die Umwandlung der α-Campherdichloride haben ihm dabei den Schlüssel in die Hand gegeben; er konnte aus dem Verhalten dieser Verbindungen herleiten, daß ein Kation mit positiver Ladung am Kohlenstoff eine Zwischenstufe der Umlagerung darstellt und nicht eine tricyclische Verbindung, wie man verschiedentlich angenommen hatte. KOMPPA konnte noch erst kürzlich in wertvoller Ergänzung von MEERWEINS Arbeiten in der Campherreihe zeigen, daß in der Fenchenreihe zwar auch der gleiche Typus der WAGNER-MEERWEINschen Umlagerung vorkommt, daß aber hier daneben auch — im Gegensatz zur Campherreihe — dem tricyclischen Cyclofenchen eine wichtige Rolle als Zwischenstufe von Umlagerungen zukommt, was viele Jahre früher übrigens schon ASCHAN als Vermutung ausgesprochen hatte.

Bei KOMPPA haben ebenso wie bei ASCHAN die besonderen Verhältnisse in Finnland, die eine Verwertung der in seinen Wäldern steckenden Rohstoffe erheischten, einen Einfluß auf seine wissenschaftliche Tätigkeit ausgeübt. Es ist kein Zufall, daß diese beiden bedeutendsten finnischen Chemiker der älteren Generation sich so viel mit der Chemie der Terpene beschäftigt haben und auch heute noch in Finnland viel Terpenchemie getrieben wird; wie ASCHAN hat sich auch KOMPPA daneben mit anderen aus dem Walde erhältlicher Stoffe, insbesondere mit dem Holzteer, beschäftigt. In keinem anderen Kulturland, das selber Terpentinöl hervorbringt, haben sich die Chemiker

dieses Rohstoffes in gleichem Umfange angenommen wie in Finnland. Insbesondere fällt es auf, wie wenig das viel Terpentinöl erzeugende Amerika an der Entwicklung und am Ausbau der Terpenchemie beteiligt ist. Als man sich dort der planmäßigen Erforschung und chemischen Ausbeutung der Rohstoffe des Landes zuzuwenden begann, war die klassische Zeit der Terpenchemie schon vorüber; neue Probleme, deren Lösung wirtschaftlichen Erfolg versprach, schien es hier nicht mehr zu geben. Viel wichtiger erschien ein gründliches Studium des Erdöls, an das sich auch, wie bekannt, ein großartiger Ausbau der aliphatischen Chemie in Amerika anschloß. So kommt es, daß kein bedeutender amerikanischer Forscher unter den Terpenchemikern zu finden ist.

Auch Frankreich hat sich auffallenderweise verhältnismäßig wenig am Ausbau der Terpenchemie beteiligt, obwohl es selbst und auch seine Kolonien viel Terpentinöl und ätherische Öle erzeugen. Man begegnet in der Terpenchemie zwar häufig den Namen französischer Chemiker, doch ist unter diesen aus der klassischen Zeit nur ein einziger, ALBIN HALLER, bei dem die Arbeiten über Terpene und Campher einen wesentlichen Teil seines Lebenswerks ausmachen. Neben ihm seien hier mit wertvollen Beiträgen zur Terpenchemie BARBIER und BOUVEAULT genannt, die besondere Verdienste um die Erforschung aliphatischer Terpene haben und denen wir in der Methodik für die Synthese wichtiger Reaktionen viel verdanken; sie haben beispielsweise das Methylheptenon synthetisiert (1896). Aus neuerer Zeit sind vor allem die Arbeiten von MARCEL DELÉPINE, einem Schüler von MARCELIN BERTHELOT, zu erwähnen, der sich, nachdem er lange Zeit auf anderen Gebieten gearbeitet hatte, ausführlich mit der Bildung von Verbindungen der Fenchonreihe aus Pinen beschäftigt hat und dabei zu praktisch wie theoretisch wichtigen Ergebnissen gelangt ist. Mit der Gründung des Instituts du Pin, das ein eigenes Bulletin herausgibt, hat Frankreich einer planmäßigen Erschließung der im französischen Terpentinöl enthaltenen Rohstoffe den Weg geebnet. Von diesen Forschungen ist bemerkenswert, daß die physikalisch-chemischen Untersuchungen bei ihnen einen breiten Raum einnehmen. Die Ramanspektren von Terpenverbindungen, die GEORGE DUPONT u. a. aufnehmen, liefern nicht nur der Praxis, sondern auch der theoretischen organischen Chemie wertvolles Material.

Auch die klassischen Untersuchungen ALBIN HALLERS haben eigenartigerweise bei seiner Schülerin PAULINE RAMART, heute RAMART-LUCAS, in physikalisch-chemische Forschung, die sich bei ihr allerdings keineswegs mehr auf alicyclische Verbindungen beschränkt, eingemündet; RAMART-LUCAS beschäftigt sich mit der Lichtabsorption organischer Verbindungen, unter denen Ketone und Oxime besondere Berücksichtigung gefunden haben.

ALBIN HALLER, aus einem Vogesental in der Nähe von Thann im Oberelsaß gebürtig, also elsässischer Abstammung, ist 1879 von rein präparativen Gesichtspunkten aus an die Chemie des Camphers herangegangen. Es mag sein, daß er sich den Campher deshalb als Versuchsobjekt gewählt hat, weil er mit ihm während seiner mehrjährigen Tätigkeit in Apotheken in Berührung gekommen war. Gelockt hat ihn wohl auch das hervorragende Kristallisationsvermögen der Verbindungen der Campherreihe, da er Zeit seines Lebens auf gut kristallisierende Stoffe, deren Reinheit mit Sicherheit zu erkennen war, Wert legte. Um die Aufklärung der Konstitution des Camphers ging es ihm bei seinen Versuchen nicht. Der Campher und verwandte Verbindungen dienten ihm zunächst als Objekte, die es gestatteten, ganz allgemein das Reaktionsvermögen einer organischen Verbindung gegenüber verschiedenen Reagenzien zu studieren. Der Campher war hierfür günstiger als aliphatische Verbindungen, weil die meisten seiner Umwandlungsprodukte gut kristallisieren, also leicht zu reinigen und zu charakterisieren sind[1]), und weil bei ihm die Fähigkeit zur Selbstkondensation, die die Reaktionen der meisten aliphatischen Ketone durch Eintritt von Nebenreaktionen stört, so gut wie ganz erloschen ist. Er ist also wie wenige Verbindungen geeignet, die Reaktionen der Carbonylgruppe und der einem Carbonyl benachbarten reaktionsfähigen Methylengruppe zu studieren. Grundlegende Kenntnisse über die Reaktionsfähigkeit der Gruppe CH_2—C=O verdankt man daher den Untersuchungen HALLERS über den Campher. Dabei wurden auch allgemein für die Synthese wichtige Reaktionen aufgefunden, vor allem die Alkylierung von Ketonen in der CH_2-Gruppe mit Hilfe von Natriumamid. Die Synthese mit Natriumamid hat HALLER ausgebaut; in den Händen seines Schülers R. CORNUBERT, der später einmal den Lehrstuhl HALLERS in Nancy innehaben sollte, diente sie zur Darstellung hochalkylierter alicyclischer Ketone, deren physikalische Eigenschaften — Molrefraktion und Lichtabsorption — theoretisches Interesse besitzen. Seine synthetischen Arbeiten führten HALLER 1896 gleichzeitig mit BREDT zu einer Teilsynthese des Camphers aus der Camphersäure über deren Anhydrid, dessen Reduktionsprodukt Campholid und die daraus mit Blausäure zu erhaltende Homocamphersäure. HALLERS Arbeiten vermittelten weiter zum erstenmal eine genaue Kenntnis der beiden dem Campher entsprechenden diastereomeren Alkohole Borneol und Isoborneol, die kurz vor HALLERS erster ausführlicher Arbeit über den Campher der französische Chemiker MONTGOLFIER entdeckt und als Camphol stable und Camphol instable voneinander unterschieden hatte. HALLER faßte diese Verbindungen gleich richtig als Diastereomere auf.

HALLERS Arbeitsweise ist die eines syn-

[1]) Das ist auch der Grund, weshalb H. MEERWEIN den Verlauf der Pinakolin- und Retropinakolinumlagerung an Verbindungen der Campherreihe mit besonderem Erfolge hat untersuchen können (S. 26).

thetischen organischen Chemikers, der seine Versuche ausführt, um neue Reaktionen und ihre Anwendungen kennenzulernen, aber nicht um Strukturformeln zu beweisen. Solche Art der Forschung ist auch für viele andere Chemiker in Frankreich charakteristisch; die obenerwähnten Forscher BARBIER und BOUVEAULT gehören auch hierher. Die Strukturchemie erleichtert ihnen die Planung, stellt aber für sie nicht die Problematik dar. Diese Einstellung ist zum Teil wohl auf den Einfluß von MARCELIN BERTHELOT zurückzuführen, der, als es noch keine Strukturchemie gab, schöne Erfolge auf dem Gebiete der synthetischen Chemie hatte erzielen können und bis in sein hohes Alter hinein keine Strukturformeln gebrauchte. Aber zweifellos ist sie daneben auch noch der Ausfluß des besonderen französischen Geistes, dem die strenge Systematik und Ordnung, die in der Strukturchemie herrscht, nicht liegt. Von dieser französischen Geisteshaltung ist HALLER, dem sie als Elsässer nicht angeboren war, ebenso wie sein Vorgänger in Paris, der Elsässer CHARLES FRIEDEL, sicherlich beeinflußt worden. Dabei hat er im übrigen den Nachteilen, die sie für den Unterricht in sich birgt, entgegengearbeitet wo er konnte, und die gründliche systematische Schulung im Hochschulunterricht, wie sie seit LIEBIGS Zeiten in Deutschland üblich war, in Frankreich eingeführt.

Die Arbeitsweise, die HALLER bei seinen wissenschaftlichen Arbeiten bevorzugt, bringt es mit sich, daß allerhand am Wege aufgelesen wird, allerhand aber auch wieder liegenbleibt. Eine Beobachtung dieser Art ist die bei der Homocamphersäure gemachte Feststellung, daß das am tertiären Kohlenstoff befindliche Carboxyl unvergleichlich viel langsamer reagiert als das am primären befindliche. Später wurden solche, wenn auch nicht so auffallende Unterschiede in der Reaktionsgeschwindigkeit von anderen Forschern an der Camphersäure festgestellt. Das hier zum erstenmal in der Terpenchemie in Erscheinung tretende Problem der sterischen Hinderung[1]) hat später (von 1925 an) GUSTAV VAVON, der viele Jahre den Lehrstuhl HALLERS in Nancy innehatte, in breit angelegten Arbeiten, insbesondere an alicyclischen Alkoholen, aufgegriffen und mit Erfolg für Konfigurationsbestimmungen in der Terpenreihe, voran am Beispiel des Menthols und Neomenthols, nutzbar zu machen gewußt.

Die mannigfaltigen Synthesen, die man, von Terpenverbindungen ausgehend, durchführen kann, haben außer HALLER besonders auch den Schweizer HANS RUPE in Basel gelockt, der dabei seine ihm von seinem Lehrer BAEYER überkommene Experimentierkunst hat spielen lassen. Die Synthese war ihm aber weniger Selbstzweck als den französischen Forschern, wenngleich er wie diese die organisch-chemische Methodik dabei bereichert hat; die neu dargestellten Stoffe dienten ihm nämlich gleichzeitig weiter dazu, den Zusammenhängen zwischen optischer Aktivität und Konstitution nachzugehen.

In Italien hat die Terpenchemie keinen festen Fuß fassen können. Zwar besteht hier nicht wie in Frankreich der Anreiz, aus einem in großen Mengen anfallenden Terpengemisch wertvolle Stoffe zu gewinnen, da Italien kein Terpentinöl produziert, aber hier und dort hätten doch im Lande vorkommende ätherische Öle, z. B. das Fenchelöl, Anlaß zu eingehenderer Untersuchung geben können. Aus dem Wasserfenchelöl hat L. PESCI (1886) das von ihm Phellandren genannte monocyclische Terpen, dessen Nitrosit schon A. CAHOURS (1842) dargestellt hatte, herausgeholt; die chemische Untersuchung des Phellandrens ist aber in der Hauptsache von anderen Forschern durchgeführt worden. Auch den Namen A. ANGELI und E. RIMINI begegnet man gelegentlich in der Terpenchemie der 90er Jahre, doch haben diese Forscher ihre Hauptarbeit anderen Problemen zugewandt.

Im Heimatland des Camphers, in Japan, hat man sich erst spät, dann aber recht intensiv mit dem Campher zu beschäftigen begonnen. Die wertvollen Arbeiten von YASUHIKO ASAHINA darüber entstammen sämtlich der neuesten Zeit. ASAHINA findet eine neue Bildungsweise des von BREDT und PERKIN entdeckten Epicamphers, er klärt den Verlauf der Sulfurierung des Camphers ungefähr gleichzeitig mit P. LIPP weitgehend auf, führt einen kaum anfechtbaren Konfigurationsbeweis auf chemischem Wege für das Borneol und Isoborneol und endeckt neue Oxydationsprodukte des Camphers, mit deren Hilfe er Rechts- in Linkscampher verwandeln kann, was auf anderem Wege HOUBEN einige Jahre vorher gelungen war. Der ihn bei seinen Versuchen, besonders den zuletzt erwähnten, leitende Gedanke ist wohl, therapeutisch wertvolle Verbindungen aus dem Campher zu erhalten. Ihm stehen für seine Untersuchungen die gegenüber der Frühzeit der Terpenchemie mächtig entwickelten Methoden der organischen Chemie zur Verfügung, die er auch für seine Untersuchungen in verschiedenen anderen Klassen von Naturstoffen nutzbar zu machen weiß.

Die Vervollkommnung der Methodik hat es auch erlaubt, seit 1920 das Gebiet der Sesquiterpene $C_{15}H_{24}$ weitgehend zu klären, an dem sich in der Zeit der klassischen organischen Chemie verschiedene Forscher, voran SEMMLER, mit mehr oder weniger Erfolg versucht hatten. Ein tieferer Einbruch gelang LEOPOLD RUZICKA von 1921 an, als dieser die schon 1903 von A. VESTERBERG bei der Abietinsäure benutzte Methode der Dehydrierung mittels Schwefel auf die Sesquiterpene übertrug. Diese gehen dabei, da sie Derivate partiell hydrierter Naphthaline sind, in Naphthalinderivate über, die leicht zu erkennen sind. Im Erfolg noch übertroffen wurde diese Dehydrierungsmethode durch

[1]) Beim Ausbleiben der Oximbildung des Hexamethylacetons ist ihm HALLER viel später (1913) nochmals begegnet.

die von OTTO DIELS erfundene Dehydrierung mittels Selen (1927). DIELS, der sich im übrigen kaum mit Terpenverbindungen befaßt hat, fand interessanterweise ungefähr zur gleichen Zeit ein für die Synthese von Brückenringsystemen, wie sie in den bicyclischen Terpenen vorliegen, sehr wichtiges Verfahren gemeinsam mit KURT ALDER auf, die Diënsynthese. Auch für die Konstitutionsbestimmungen ist die Diënsynthese nutzbar zu machen, da sie — gewöhnlich mit Hilfe des Maleinsäureanhydrids — zwischen konjugierter und nichtkonjugierter Lage von Doppelbindungen zu unterscheiden gestattet. Ihre bedeutungsvollste Anwendung hat diese letztere Ausnutzung der Diënsynthese ebenso wie die Selendehydrierung übrigens nicht in der Terpenchemie gefunden, sondern bei den höher molekularen alicyclischen Verbindungen mit dem Cyclopentanoperhydrophenanthrenskelett und deren Abwandlungsprodukten, wohin die Sterine, die Gallensäuren, die Sexualhormone und Vitamin D gehören.

Einen besonderen Entwicklungsgang hat die Terpenchemie in Rußland genommen. Hier sind es die im kaukasischen Erdöl vorkommenden alicyclischen Verbindungen gewesen, von denen aus man erst verhältnismäßig spät zu ausgedehnteren Arbeiten auf dem Terpengebiet gelangt ist. So wie man heute in Amerika von dem dort aliphatische Verbindungen enthaltenden Erdöl zur intensiven Beschäftigung mit den aliphatischen Verbindungen gekommen ist, so ist man in Rußland schon in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts zu einer Erforschung der alicyclischen Verbindungen vom Erdöl aus gelangt. MARKOWNIKOW war der Pionier auf diesem Gebiete, der die Naphthene untersuchte, ZELINSKY, DEMJANOW, N. J. KURSSANOW u. a. folgten. Mit den Terpenen kamen diese Forscher nur gelegentlich in Berührung, so beispielsweise ZELINSKY wie KURSSANOW mit Arbeiten über Menthol und Menthylchlorid, aber verschiedene von russischen Forschern auf dem Gebiete der alicyclischen Verbindungen gemachte Beobachtungen sind für die Terpenchemie von Bedeutung geworden. Dabei dürfen Arbeiten über den Grundbaustein der Terpene, das Isopren und andere ungesättigte, polymerisationsfähige Kohlenwasserstoffe nicht vergessen werden, die A. FAWORSKI, W. IPATIEW, J. KONDAKOW, S. LEBEDEW und andere Russen ausgeführt haben; sie stellen gleichzeitig die Verbindung zwischen der Chemie der Terpene und des Kautschuks her. Auch der finnische Chemiker O. ASCHAN muß hier nochmals genannt werden, der mit seinen das ganze Gebiet der alicyclischen Verbindungen umspannenden Arbeiten sowohl über Naphthensäuren und andere Abfallprodukte der kaukasischen Erdölindustrie, wie über Isopren und dessen Polymerisation gearbeitet hat.

Zur eigentlichen Chemie der Terpene und Campher ist in Rußland erst die dritte Forschergeneration gekommen. Der Schüler ZELINSKYS, SERGEJ NAMETKIN, hat Umwandlungen verschiedener Art, insbesondere in der Reihe des Camphens und Fenchons, wo er eine Anzahl Homologer hergestellt hat, untersucht und die Bildung tricyclischer Kohlenwasserstoffe mit Brückenbindung studiert. Die vom allgemein theoretischen Standpunkt aus wichtigste Beobachtung von ihm ist, daß beim Camphen außer der lange bekannten WAGNER-MEERWEINschen Umlagerung, die mit einer Änderung des bicyclischen Kohlenstoffgerüsts verbunden ist, auch noch eine zweite Umlagerung möglich ist, bei der eine Methylgruppe aus der geminalen Dimethylgruppe, die der $C{=}CH_2$-Gruppe des Camphens benachbart ist, ihren Platz wechselt, worauf noch eine WAGNERsche Umlagerung folgt. Er selbst hat sie als Camphenumlagerung 2. Art bezeichnet; sie wird aber auch mit Recht nach ihm NAMETKINsche Umlagerung genannt. Ihre Bedeutung für die Racemisierung in der Campherreihe hat J. BREDT eingehend begründet, nachdem kurz zuvor unabhängig davon J. HOUBEN und E. PFANKUCH auf die Möglichkeit einer solchen Rolle der NAMETKINschen Umlagerung hingewiesen hatten. Wenn die Arbeiten NAMETKINS auf dem Terpengebiet nicht den Umfang haben wie die vieler Terpenforscher in anderen Ländern, so liegt das daran, daß NAMETKIN besonders in neuerer Zeit sehr stark durch die Erforschung der in Rußland vorkommenden Erdöle in Anspruch genommen ist; darüber hinaus hat er auch sonst auf dem Gebiet der alicyclischen Verbindungen gearbeitet. NAMETKINS Arbeiten haben keine Strukturbestimmung zum Ziel; er freut sich, genau so wie sein Lehrer ZELINSKY, der Wandlungsfähigkeit der von ihm bearbeiteten Verbindungen und sieht zu, was er alles aus ihnen machen kann.

Gerade bei der Arbeit der russischen Forscher zeigt sich verschiedentlich, wie Ansatz und Entwicklungsrichtung wissenschaftlicher Arbeit von Einflüssen abhängig sein können, die außerhalb der Wissenschaft liegen. Will man die wissenschaftliche Denk- und Forschungsweise eines Gelehrten kennen lernen und richtig würdigen, so muß man wissen, welche äußeren Einflüsse ihn auf sein Arbeitsgebiet geführt haben und welche gegebenenfalls noch weiterhin für ihn wirksam gewesen sind. Dort, wo die letztgenannten Einflüsse fehlen, wo der Forscher unabhängig von Sorgen des Tages der reinen Wissenschaft leben konnte, ist es verhältnismäßig einfach, die ihm eigentümliche wissenschaftliche Denkungsart zu erkennen und mit der anderer Forscher zu vergleichen. Es wurde versucht, auch der Eigenart derjenigen Forscher gerecht zu werden, bei denen infolge äußerer Umstände die Linie ihrer wissenschaftlichen Entwicklung nicht so klar liegt. Auf die in der Industrie tätigen Chemiker mußte aber hier verzichtet werden, weil bei ihnen das Bestreben, aus Rohstoffen das technisch Verwertbare herauszuholen, so im Vordergrunde stehen muß, daß daneben ihre eigene Art, wissenschaftlich zu forschen, ganz zurücktritt. Da hier ein Bild von den ver-

schiedenen Weisen, wie man auf dem Terpengebiet wissenschaftlich geforscht hat, gegeben werden sollte, konnte die in den Industrielaboratorien vollbrachte wissenschaftliche Leistung nur eben gestreift werden.

Lebensbeschreibungen, die der Arbeit zugrunde gelegt worden sind.

O. ASCHAN (1860—1939): W. HÜCKEL, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, (A) 189 (1941). — A. v. BAEYER (1835 bis 1917): A. v. BAEYER, Gesammelte Werke. — J. BREDT (1855 bis 1937): P. LIPP, Ber. dtsch. chem. Ges. **70** (A), 150 (1937). — A. HALLER (1849—1925): P. RAMART, Bull. Soc. chim. France (4) **39**, 1037 (1926). — A. KEKULÉ (1829—1896): R. ANSCHÜTZ, A. KEKULÉ (2 Bd.). — G. KOMPPA (geb. 1867): Festschrift G. KOMPPA zum 60. Geburtstag. Helsinki 1927. — W. MARKOWNIKOW (1838—1904): H. DECKER, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 4249 (1905). — W. H. PERKIN jun. (1860 bis 1929): G. G. HENDERSON, A. I. GREENAWAY, J. F. THORPE, R. ROBINSON, *Sonderheft:* The life and work of Professor W. H. PERKIN, im J. chem. Soc. Lond. **1931**. — G. WAGNER (1849—1903): G. WAGNER jun. u. a. Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 4591 (1903). — F. W. SEMMLER (1860—1931): H. BECKER-ROSE, Z. angew. Chem. **44**, 301 (1931). — F. TIEMANN (1848—1899): E. FISCHER bzw. A. v. BAEYER, Ber. dtsch chem. Ges. **32**, 3240 (1899); E. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 5239 (1900). — O. WALLACH (1847—1931): A. ELLMER, Z. angew. Chem. **44**, 929 (1931); L. RUZICKA, J. chem. Soc. Lond. **1932**, 1582.

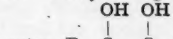
Die Formaldehydkondensation als organische Autokatalyse[1].

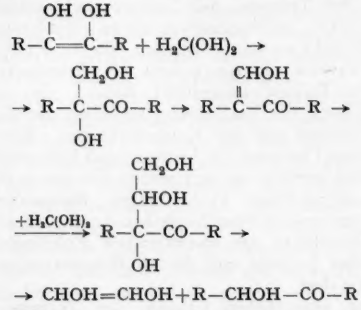
Von WOLFGANG LANGENBECK, Dresden.

(Nach Versuchen von WERNER SANDER und FINN KÜHN.)

Autokatalysen sind Umsetzungen, die durch ihre eigenen Reaktionsprodukte katalytisch beschleunigt werden. Da diese Produkte in zunehmender Menge entstehen, ist der Ablauf von Autokatalysen durch eine dauernde Zunahme der Geschwindigkeitskonstanten ausgezeichnet. *An*organische Autokatalysatoren sind gut bekannt und treten auch bei organischen Reaktionen häufig auf. Hydrolysiert man z. B. einen Ester mit reinem Wasser, so spalten die entstandenen Säuren Wasserstoffionen ab, welche die Verseifung immer mehr beschleunigen.

Da es in den letzten Jahren gelungen ist, zahlreiche organische Katalysatoren aufzufinden, d. h. definierte organische Stoffe mit katalytischer Wirkung[2]), so liegt die Frage nahe, ob nicht organische Verbindungen auch als Autokatalysatoren auftreten können. Es scheint, als wenn diese Möglichkeit bisher nur selten verwirklicht worden ist. Sieht man von den wichtigen biologischen Autokatalysatoren zunächst einmal ab, so ist im chemischen Schrifttum wohl nur eine einzige rein organische Autokatalyse beschrieben worden. H. SCHMALFUSS[3]) fand nämlich, daß die Selbstkondensation des Formaldehyds zu zuckerähnlichen Oxy-oxo-Verbindungen durch Zuckerarten stark beschleunicht wird. Er nahm an, daß diese Autokatalyse auch bei der Zuckersynthese in grünen Pflanzen, also bei der Assimilation, eine Rolle spielt. Schon mehr als 20 Jahre vorher war es H. EULER und A. EULER[4]) aufgefallen, daß die Reaktionskurven der Formaldehydkondensation auf Neubildung eines Katalysators im Verlauf der Reaktion hindeuten. Jedoch vermuteten sie, daß dieser Katalysator in einer Nebenreaktion gebildet würde, etwa bei der Cannizzaro-Reaktion zwischen 2 Molekülen Formaldehyd. Diese Vermutung ließ sich nicht bestätigen, Methanol erwies sich als unwirksam, ebenso auch Methylal. Es ist das Verdienst von SCHMALFUSS, die Formaldehydkondensation als Autokatalyse erkannt zu haben. Später hat A. KUSIN[1]) in mehreren Arbeiten die Versuche von SCHMALFUSS fortgesetzt. Er hat die Zahl der wirksamen Katalysatoren vermehrt und erkannt, daß alle Oxy-oxo-Verbindungen beschleunigend wirken, auch wenn sie in der Enolform vorliegen, wie die Ascorbinsäure. Er betrachtete sogar diese Enolisierung als eine Vorbedingung für die Wirksamkeit der Katalysatoren. Im einzelnen stellte er sich den Mechanismus der Katalyse folgendermaßen vor:

Der Katalysator  reagiert mit der Hydratform des Formaldehyds und gibt ein Anlagerungsprodukt. Dieses soll dann Wasser ab-



[1]) Über organische Katalysatoren, 22. Mitt.; 21. Mitt. Z. Elektrochem. **46**, 106 (1940).

[2]) Vgl. W. LANGENBECK, Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten. Berlin 1935. — W. LANGENBECK, Fermentmodelle, im Handbuch der Enzymologie. Hrsg. v. F. F. NORD u. R. WEIDENHAGEN, S. 325. Leipzig 1940.

[3]) H. SCHMALFUSS u. M. CONGEHL, Biochem. Z. **185**, 70 (1927).

[4]) H. EULER u. A. EULER, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 44, Anm. 1 (1906).

[1]) A. KUSIN, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 619, 1494, 2169 (1935) — Chem. Zbl. **36** II, 1546; **37** I, 330; **39** I, 4329; **39** II, 2912.

spalten und die gebildete Enolform ein zweites Molekül Formaldehyd anlagern[1]). Endlich soll durch Abspaltung von Glykolaldehyd der Katalysator zurückgebildet werden.

Tatssächlich gelang es KUSIN, ein kristallisiertes Anlagerungsprodukt von Formaldehyd an Benzoin darzustellen und zu zeigen, daß sowohl Benzoin selbst als auch die Additionsverbindung auf die Formaldehydkondensation beschleunigend einwirken.

Da uns diese Versuche vom Standpunkt der organischen Katalyse aus interessierten, haben wir nach 2 Richtungen hin eigene Versuche angestellt: Erstens galt es, durch eine möglichst exakte kinetische Untersuchung den autokatalytischen Charakter der Reaktion endgültig zu beweisen. Wenn wirklich eine Autokatalyse vorliegt, so muß, unabhängig von dem Katalysator, durch den die Reaktion ausgelöst wird, sich schließlich immer die gleiche maximale Geschwindigkeit einstellen, da ja immer der Autokatalysator bzw. das Gemisch der Autokatalysatoren zum Schluß in der gleichen Menge vorhanden ist. Auch KUSIN hat bereits kinetische Versuche angestellt, aber er hat seine Katalysatoren im allgemeinen nicht in äquimolekularen Mengen zugesetzt und seine Ergebnisse auch nicht in Kurvenform dargestellt. Wir werden sehen, daß dies von besonderer Wichtigkeit ist.

Zweitens war die Benzoin-Formaldehyd-Verbindung von KUSIN näher zu untersuchen und ihre Konstitution endgültig zu beweisen, um daraus womöglich Schlüsse auf den Mechanismus der Formaldehydkondensation ziehen zu können.

Zu den kinetischen Messungen bedienten wir uns, ähnlich wie schon KUSIN, der Methode von L. LEGLER[2]), die auf der Bindung des nicht umgesetzten Formaldehyds durch Ammoniak und Rücktitration des überschüssigen Ammoniaks beruht. Nach der Gleichung

$$6\,CH_2O + 4\,NH_3 = C_6H_{12}N_4 + 6\,H_2O$$

binden 4 Mole Ammoniak 6 Mole Formaldehyd. Da sich aber das Hexamethylentetramin bei der Titration mit Methylorange wie eine einsäurige Base verhält[3]), ergibt sich das Verhältnis von verbrauchtem Formaldehyd zu verschwundener Base wie 6 : 3 oder 2 : 1. Diese Meßmethode für Formaldehyd hat verschiedene Nachteile. Sie verläuft nämlich keineswegs ganz quantitativ, da die Urotropinbildung eine Zeitreaktion ist, die gegen Schluß recht langsam geht. Z. B. erhielten wir bei einer Formaldehydlösung, deren Gehalt nach der jodometrischen Methode zu 36,7 % bestimmt worden war, nach der Ammoniakmethode bei Zimmertemperatur nach 10 Minuten nur 31,0 %, nach 20 Minuten 33,0 % Formaldehyd. Allzulange darf man die Lösung auch nicht mit Ammoniak stehenlassen, da sonst die Gefahr einer Kondensation des Formaldehyds durch die OH-Ionen des Ammoniaks besteht. Wenn man aber alle Versuche in genau der gleichen Weise ausführt, so erhält man doch gut vergleichbare Kurven. Die Messungen wurden folgendermaßen ausgeführt:

In ein Rundkölbchen aus Jenaer Glas von 100 ccm Inhalt wurde zunächst die genau abgewogene Menge feingepulvertes Calciumoxyd (1 % der Gesamtlösung) eingefüllt. Mit wenig Wasser wurde der Kalk abgelöscht, dann mit 50 ccm Wasser aufgekocht und unter Verschluß mit dem Stopfen abkühlen gelassen. Zur abgekühlten Flüssigkeit wurden 40 ccm Methanol und 10 ccm 40proz. Formalinlösung (aus Trioxymethylen bereitet) zugefügt und das Kölbchen in einen Thermostaten von 35° eingehängt. Nach einem Temperaturausgleich von 5 Minuten wurde der genau abgewogene Katalysator ($^1/_{300}$ Mol in 2 ccm Methanol) zugegeben. Nach dem Umschütteln[1]) wurde sofort mit einer 5 ccm-Pipette die erste Probe entnommen und nach dem Neutralisieren (mit 0,1 n-Salzsäure) die Titration mit Ammoniak durchgeführt. Dabei ließen wir den Ammoniak 10 Minuten bei Zimmertemperatur einwirken.

Das Fortschreiten der Kondensation ließ sich bereits äußerlich daran erkennen, daß der Kalk allmählich in Lösung ging. Dies beruhte nicht etwa nur auf einer Disproportionierung des Formaldehyds unter Bildung von Calciumformiat, sondern zur Hauptsache auf einer Reaktion zwischen Calciumhydroxyd und den entstandenen zuckerähnlichen Verbindungen zu wasserlöslichen Saccharaten. Die Disproportionierung hielt sich bei Gegenwart von Methanol und Katalysatoren in mäßigen Grenzen. Sie betrug z. B. mit Glucose als Katalysator nur 2,2 %, wie sich aus der verbrauchten Menge Salzsäure bei der Neutralisation des Kalks ergab.

Das Ergebnis der kinetischen Messung zeigt die folgende graphische Darstellung (Fig. 1). Besonders auffällig ist, daß die einzelnen Katalysatoren sich nur in ihrer Anlaufzeit unterscheiden, daß die Kurven aber im übrigen fast genau parallel verlaufen. Die maximale Steigung ist bei allen dieselbe. Dies Ergebnis bedeutet, wie wir oben sahen, wohl den endgültigen Beweis für die autokatalytische Natur der Reaktion.

Als aktivste Katalysatoren der untersuchten Reihe erweisen sich Glykolaldehyd und Dioxyaceton. Die beiden Stoffe stellen auch wohl die eigentlich wirksamen Autokatalysatoren dar. Bei ihnen setzt die Reaktion sofort ohne Induktionsperiode ein. Die Wirksamkeit der anderen Katalysatoren mit mehr oder weniger langer Induktionsperiode muß also wohl darauf beruhen, daß sie die Bildung von Glykolaldehyd und Dioxyaceton vermitteln. Besonders interessant ist auch, daß die

[1]) Dieser Teil des Schemas widerspricht wohl der chemischen Erfahrung.

[2]) L. LEGLER, Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 1333 (1883).

[3]) G. LÖSEKAN, Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 1565 (1889).

[1]) Gute Durchmischung ist wichtig, da das Ergebnis der Titration auch etwas von dem Gehalt der Lösung an Calciumchlorid abhängt, das bei der Neutralisation des Kalks mit Salzsäure entsteht.

Benzoin-Formaldehyd-Verbindung aktiver ist als das Benzoin selbst. Der Befund beweist, daß die Additionsverbindung wirklich als Zwischenstoff eine Rolle spielt, ferner daß die Addition des Formaldehyds an das Benzoin langsamer verläuft als die Weiterreaktion.

Nachdem die Bedeutung des Zwischenstoffs bestätigt war, erschien es dringend notwendig, seine Konstitution endgültig zu beweisen. Die von KUSIN engenommene Strukturformel (I) stand durchaus noch nicht fest, vielmehr ließen die von KUSIN ausgeführten Reaktionen ebensogut auf die Konstitution (II) schließen, da außer Analyse und Molekularbestimmung nur 2 Hydroxylgruppen und 1 Carbonylgruppe nachgewiesen worden waren[1]).

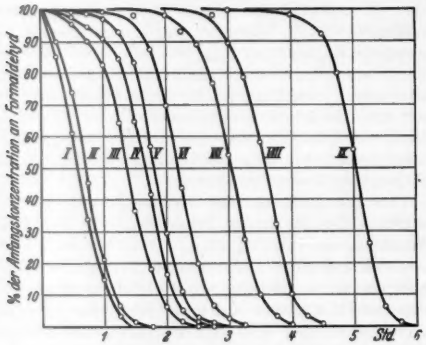
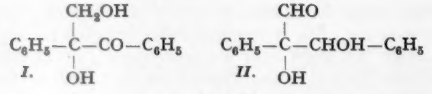


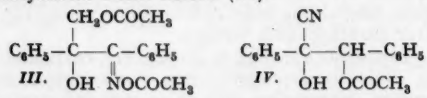
Fig. 1. Formaldehydkondensation mit äquimolekularen Mengen verschiedener Katalysatoren.

Kurve:	Katalysator:
I	Dioxyaceton
II	Glykolaldehyd
III	Fruktose
IV	Benzoin-Formaldehyd-Verbindung
V	Glucose
VI	Benzoin
VII	Anisoin
VIII	Acetoin
IX	Ohne Katalysator

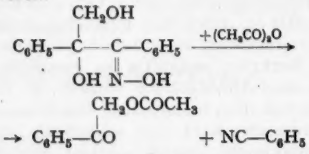
Einige Reaktionen schienen sogar auf die Anwesenheit einer Aldehydgruppe hinzudeuten, z. B. die — wenn auch schwache — Reaktion mit fuchsinschwefliger Säure und die Reduktion von FEHLINGscher Lösung und ammoniakalischer Silbernitratlösung in der Kälte.



Wir beabsichtigten, eine Entscheidung zwischen I und II durch die Wasserabspaltung aus dem Oxim der Verbindung herbeizuführen. Das Oxim von I sollte nur acetyliert werden (III), das von II ein acetyliertes Nitril liefern (IV):

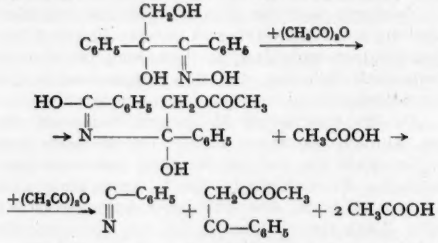


Die Reaktion verlief aber ganz anders und viel interessanter. Das Oxim spaltete sich beim Erwärmen mit Essigsäureanhydrid glatt in Benzonitril und Benzoylcarbinolacetat. Das letztere ließ sich durch die Hydrolyse zu Benzoylcarbinol leicht identifizieren.

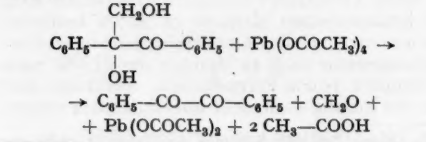


Diese Spaltung des Oxims der Benzoin-Formaldehyd-Verbindung ist sehr bemerkenswert, da z. B. Benzoin-oxim nicht gespalten, sondern nur acetyliert wird.

Nach einem Gedanken meines Mitarbeiters SIEGFRIED HÜNIG handelt es sich wahrscheinlich um eine besondere Form der BECKMANNschen Umlagerung, die sekundär zur Spaltung führt[1]):



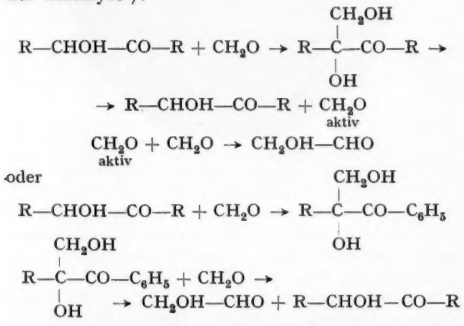
Für die Struktur des Zwischenstoffes nach I ist die Spaltung streng beweisend, denn sie zeigt, daß die Oximgruppe, also auch die ursprüngliche Ketogruppe, einem Benzolkern unmittelbar benachbart gestanden hat, da ja auch die Nitrilgruppe unmittelbar am Benzolkern sitzt. Die endständige CH_2OH-Gruppe ist sogar in acetylierter Form in dem Spaltprodukt Benzoylcarbinol-acetat erhalten geblieben. Eine weitere Bestätigung für die Konstitution I gibt die Oxydation mit Blei-tetra-acetat. Erwartungsgemäß findet man als Spaltprodukte Formaldehyd und Benzil.



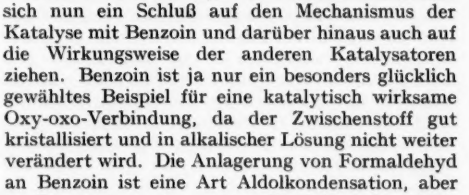
[1]) A. KUSIN, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 2169 (1935).

[1]) Die Reaktion entspricht ganz der „BECKMANNschen Umlagerung 2. Art" mittels Benzolsulfochlorid. Vgl. A. WERNER u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 4295 (1904); 38, 69 (1905).

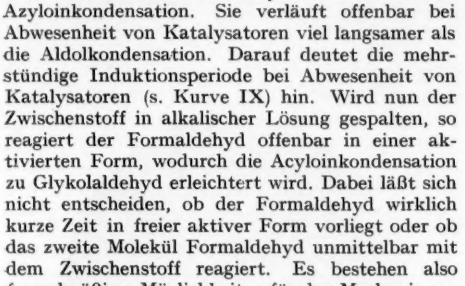
Aus der Konstitution des Zwischenstoffes läßt sich nun ein Schluß auf den Mechanismus der Katalyse mit Benzoin und darüber hinaus auch auf die Wirkungsweise der anderen Katalysatoren ziehen. Benzoin ist ja nur ein besonders glücklich gewähltes Beispiel für eine katalytisch wirksame Oxy-oxo-Verbindung, da der Zwischenstoff gut kristallisiert und in alkalischer Lösung nicht weiter verändert wird. Die Anlagerung von Formaldehyd an Benzoin ist eine Art Aldolkondensation, aber im Gegensatz zu den meisten Produkten der Aldolkondensation ist hier der Formaldehyd leicht wieder abspaltbar. In der Tat konnte KUSIN zeigen, und wir konnten diesen Befund bestätigen, daß der Zwischenstoff in alkalischer Lösung leicht Benzoin zurückliefert, wobei der Formaldehyd weiter kondensiert wird. Die Zusammenlagerung von 2 Molekülen Formaldehyd ist nun eine Art Azyloinkondensation. Sie verläuft offenbar bei Abwesenheit von Katalysatoren viel langsamer als die Aldolkondensation. Darauf deutet die mehrstündige Induktionsperiode bei Abwesenheit von Katalysatoren (s. Kurve IX) hin. Wird nun der Zwischenstoff in alkalischer Lösung gespalten, so reagiert der Formaldehyd offenbar in einer aktivierten Form, wodurch die Acyloinkondensation zu Glykolaldehyd erleichtert wird. Dabei läßt sich nicht entscheiden, ob der Formaldehyd wirklich kurze Zeit in freier aktiver Form vorliegt oder ob das zweite Molekül Formaldehyd unmittelbar mit dem Zwischenstoff reagiert. Es bestehen also formelmäßig 2 Möglichkeiten für den Mechanismus der Katalyse[1]):



Auf jeden Fall übernimmt dann der Glykolaldehyd zur Hauptsache die katalytische Wirkung, indem er ein drittes Molekül Formaldehyd anlagert und in aktiver Form wieder abspaltet. Oder aber der entstandene Glyzerinaldehyd lagert sich zu dem katalytisch noch besser wirksamen Dioxyaceton um. An diesem vollzieht sich die Katalyse dann in analoger Weise.



Diesen Weg der Formaldehydkondensation hat schon im Jahre 1933 L. ORTHNER[1]) auf Grund andersartiger Versuche angenommen. Es gelang ihm, bei der Formaldehydkondensation mittels Bleihydroxyd Glykolaldehyd und Dioxyaceton als ihre Hydrierungsprodukte Glykol und Glycerin in erheblichen Mengen zu isolieren. Man darf mit ORTHNER annehmen, daß die weitere Umsetzung sich dann als Aldolkondensation zwischen 2 Molekülen Glykolaldehyd, oder Glykolaldehyd und Dioxyaceton, oder endlich zwischen Glycerinaldehyd und Dioxyaceton abspielt. Die letzte Reaktion ist bekanntlich von EMIL FISCHER zur Synthese der Fructose und Glucose benutzt worden.



Die Konstitution der Benzoin-Formaldehyd-Verbindung zeigt auf jeden Fall, daß die Formaldehydkondensation, abgesehen von ihrem ersten Schritt, keine Acyloin-, sondern eine Aldolkondensation ist. Nur die Synthese des Glykolaldehyds ist eine Acyloinkondensation. Wenn einmal eine Oxy-oxo-Verbindung vorliegt, vollzieht sich die Weiterreaktion nicht an der Aldehyd- oder Ketogruppe, sondern an dem benachbarten Kohlenstoffatom.

Wenden wir uns zum Schluß noch kurz den biologisch wichtigen organischen Autokatalysatoren, insbesondere den Virusproteinen zu. Die äußerliche Ähnlichkeit zwischen ihrer Bildung im Organismus und der Formaldehydkondensation ist nicht zu leugnen. Hier wie dort genügt der Zusatz von kleinen Mengen eines Reaktionsproduktes, um die Synthese in großem Maßstabe in Gang zu bringen. Ob darüber hinaus auch im Mechanismus dieser so verschiedenartigen Reaktionen eine Parallele besteht, läßt sich selbstverständlich heute noch nicht sagen. Um das festzustellen, müßte es erst gelingen, Zwischenprodukte der Virussynthese aufzufinden. Es ist aber vielleicht nicht überflüssig, in diesem Zusammenhange darauf hinzuweisen, daß das Tabakmosaikvirus offenbar ein ausgesprochenes Anlagerungsvermögen an seinen Molekülenden besitzt. Die schönen elektronenoptischen Aufnahmen von G. A. KAUSCHE, E. PFANKUCH

[1]) Der Mechanismus der Katalyse steht in Übereinstimmung mit der „Zwischenstoffregel" (W. LANGENBECK, Die organischen Katalysatoren, S. 65). Diese Regel besagt: Bei katalysierten *Additions*reaktionen wird der Zwischenstoff auch durch *Addition* des Katalysators an das Substrat gebildet, bei Substitutionen dagegen ist auch die Bildung des Zwischenstoffes eine Substitution.

[1]) L. ORTHNER u. E. GERISCH, Biochem. Z. **259**, 30 (1933).

und H. RUSKA[1]) zeigen nämlich deutlich, daß die Virusmoleküle zur linearen Aneinanderlagerung und Bildung längerer Ketten neigen. Es wäre denkbar, daß die Bausteine der Virusmoleküle in ähnlicher Weise an den Enden der fertigen Moleküle angelagert und aktiviert werden können, ähnlich wie der Formaldehyd am Dioxyaceton. Man könnte sich sogar vorstellen, daß die Virusmoleküle deshalb linear zusammengelagert unter dem Elektronenmikroskop erscheinen, weil die Synthese eines neuen Virusmoleküls von dem Ende eines alten aus ihren Anfang nahm. Solche Fragen lassen sich zwar durch Modellversuche nicht entscheiden, wohl aber können Modellversuche dazu anregen, den aufgeworfenen Problemen auf analytischem Wege nachzugehen.

[1]) Naturwiss. **27**, 292—299. Fig. 9—12 (1939).

Mitosegifte und ihre Beziehungen zu Naturstoffen.

Von HANS LETTRÉ, Berlin.

Vor einigen Jahren entdeckte DUSTIN (1), daß es stoffliche Faktoren gibt, welche die Fähigkeit haben, die Teilung der tierischen Zelle zu hemmen. Zu solchen „Mitosegiften" gehören nach DUSTIN das Natriumkakodylat, $(CH_3)_2AsO_2Na$, weiter Trypaflavin, das Chlormethylat des 3,6-Diaminoacridins und das Alkaloid der Herbstzeitlosen, das Colchicin (Formel I). Die Wirkungsstärke der drei Substanzen verhält sich etwa wie 1 : 3 : 30.

Die Testobjekte zur Feststellung von Mitosegiften sind durch die Wirkung gegeben: Auf die teilungsbereite, tierische Zelle wirkt Colchicin mitosehemmend, auf die pflanzliche Zelle polyploidieerzeugend (3), auf Bakterien und Hefen hat es keinen Einfluß (4). Teilungsbereite Zellen sind im normalen tierischen (vor allem jugendlichen) Organismus an allen Stellen des Wachstums oder einer Zellmauserung gegeben; durch histologische

Fig. 1. Hühnerherzfibroblasten in normalem Nährmedium. Mit Hämatoxylin gefärbt, 240fache Vergrößerung.

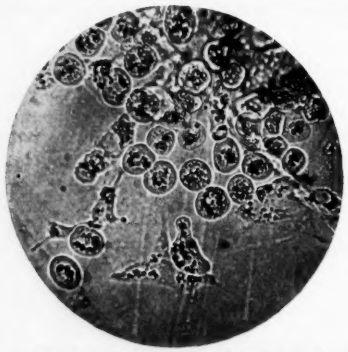


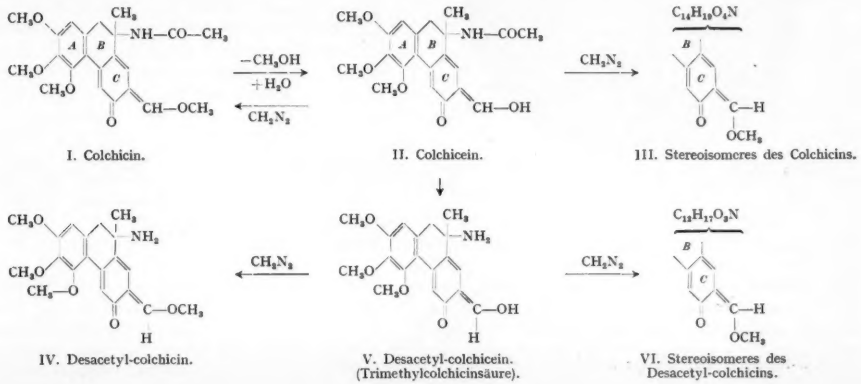
Fig. 2. Hühnerherzfibroblasten bei Anwesenheit von 0,1 γ/ccm eines Colchicinderivats. 240fache Vergrößerung.

Colchicin ist der bestwirksame der drei Stoffe und das bestwirksame bisher bekannte Mitosegift überhaupt. Neben diesen Substanzen sind noch einige andere Stoffe als Mitosegifte beschrieben worden (2), auf die hier jedoch nicht näher eingegangen werden soll, zumal sie in ihrer Wirksamkeit dem Colchicin weit nachstehen. Einerseits als bestwirksames Mitosegift, andererseits als Naturstoff mit einer solchen entscheidenden Wirkung auf den Mechanismus der Zellteilung, beansprucht das Colchicin und die Frage, wie die Mitosegiftwirkung mit der Konstitution des Colchicins zusammenhängt, besonderes Interesse. Da in chemisch ganz heterogenen Stoffklassen Mitosegifte vorkommen, kann man mit dieser Untersuchung am Colchicin nicht den Zusammenhang zwischen Mitosegiftwirkung und Konstitution chemischer Faktoren allgemein erfassen, sondern beschränkt sich auf die Stoffe vom Typ des Colchicins.

Untersuchung läßt sich die Wirkung von Mitosegiften hier feststellen. Colchicin hat eine starke Wirkung auf das Blutbild (Leukopenie mit anschließender Leukocytose) (5); jedoch ist diese Wirkung zur Feststellung von Mitosegiften nur mit Vorsicht zu verwenden. Zur Erkennung der Wirkung kann man im tierischen Organismus künstlich Wachstumszonen schaffen und an diesen die Wirkung prüfen, etwa durch hormonale Anregung von Zellproliferationen (6). BRUES (7) geht so vor, daß er Ratten etwa 70% der Leber exstirpiert und an dem regenerierenden Organ die Wirkung von Mitosegiften prüft. Bösartige Geschwülste stellen ebensolche Stellen starken Wachstums dar und können zur Prüfung einer Mitosegiftwirkung verwendet werden; eine Variante ist die von mir beschriebene Beeinflussung des Wachstums des Mäuse-Ascites-Tumors durch Mitosegifte (8). Der übersichtlichste und zugleich empfindlichste Test

ist die Gewebekultur embryonaler oder carcinomatöser Zellen. Ich habe als Testobjekt vor allem die Gewebekultur und den Ascites-Tumor verwendet, mit denen man die Wirkungen leicht sichtbar machen kann. In Fig. 1 ist eine Aufnahme von Hühnerherzfibroblasten, die in der Gewebekultur gezüchtet sind, in 240facher Vergrößerung wiedergegeben. Um eine kontrastreiche Darstellung zu haben, ist eine mit Hämatoxilin gefärbte Kultur aufgenommen worden. Die in Fig. 2 dargestellte Kultur ist lebend photographiert und gibt in 240facher Vergrößerung Hühnerherzfibroblasten wieder, die bei Gegenwart von 0,1 γ/ccm eines Colchicinderivats wachsen. Praktisch alle Zellen im Blickfeld sind im Mitosestadium fixiert.

Welche Substituenten im Molekül des Colchicins sind für die Mitosegiftwirkung notwendig? Diese Frage wurde zunächst durch die Untersuchung von Derivaten des Colchicins geprüft. Nach den Untersuchungen von WINDAUS (9) ist Colchicin (I) ein Derivat des Dihydrophenanthrens. Im Ring A sind drei Methoxylgruppen vorhanden, in dem Ring B eine Methylgruppe und eine acetylierte Aminogruppe und im Ring C eine Ketogruppe und die Gruppierung eines Oxymethylen-methyläthers. Durch Erwärmen mit angesäuertem Wasser wird aus Colchicin leicht hydrolytisch Methylalkohol abgespalten und das Colchicein (II) mit freier Oxymethylengruppe erhalten. Dieser Eingriff hat ein Absinken der Mitosegiftwirkung zur Folge: Am Hühnerherzfibroblasten in der Gewebekultur braucht man mindestens 5 γ/ccm, um eine mitosehemmende Wirkung auszulösen, während Colchicin noch mit 0,01—0,05 γ/ccm wirksam ist. Auch am Ascites-Tumor ist eine gleichartige Abschwächung zu erkennen: 100 γ Colchicein als Tagesdosis sind ohne Wirkung, 250 γ zeigen erst hemmende Wirkung. Colchicin zeigt hierbei schon mit 5—10 γ Hemmung der Entwicklung des Tumors. Beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure spaltet Colchicein aus der acetylierten Aminogruppe Essigsäure ab und geht in die sog. Trimethylcolchicinsäure (V) über, für die ich den sinngemäßeren Namen Desacetyl-colchicein vorschlagen möchte. Diese Substanz ist nun gar kein Mitosegift mehr. Bis 100 γ/ccm haben keine oder geringe Wirkung auf das Wachstum von Hühnerherzfibroblasten; erst höhere Dosen bewirken eine Schädigung der Zellen, doch ohne das Bild der Mitosegiftwirkung. Parallel damit fand ich, daß 200 γ Desacetylcholchicein keine Wirkung auf den Ascites-Tumor haben. Aus diesen Befunden könnte man schließen, daß die Verätherung der Oxymethylengruppe die Wirkung quantitativ beeinflußt, daß aber die Acetylgruppe an der Aminogruppe für die Wirkung unbedingt notwendig ist. Das letztere ist ein Trugschluß. Behandelt man Colchicein mit Diazomethan, so erhält man ein neutrales Reaktionsprodukt, das wahrscheinlich ein Gemisch von Colchicin und einem stereoisomeren Oxymethylenmethyläther (III) ist. Dieses Reaktionsprodukt zeigt mit 0,05 γ an der Gewebekultur Mitosegiftwirkung und mit 10 γ am Ascites-Tumor hemmende Wirkung. Durch Verätherung der Oxymethylengruppe kann man also wieder eine Wirkungssteigerung erreichen und das schwach wirksame Colchicein in ein Produkt verwandeln, das in seiner Wirkung dem Colchicin nahesteht. Dasselbe gelingt nun auch mit Desacetyl-colchicein. Durch Behandlung mit Diazomethan erhält man aus dem ganz unwirksamen Stoff eine Substanz (wahrscheinlich Gemisch von IV und VI), die in der Gewebekultur und am Ascites-Tumor qualitativ und nahezu quantitativ mit dem Colchicin übereinstimmende Wirkung zeigt. Die Acetylgruppe des Colchicins ist also für die Wirkung nicht notwendig; ein Desacetyl-colchicin (IV) wäre genau so wirksam wie Colchicin. Unwirksam ist das Desacetyl-colchicein (Trimethylcolchicinsäure), weil es bei freier Aminogruppe die freie Oxymethylengruppierung besitzt und weil vielleicht durch eine innere Salzbildung zwischen diesen Gruppen die Wirkungslosigkeit bedingt ist. Die Substanzen, in denen beide oder nur eine der Gruppierungen besetzt sind, haben Mitosegiftwirkung.



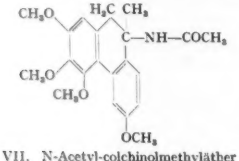
I. Colchicin. II. Colchicein. III. Stereoisomeres des Colchicins.

IV. Desacetyl-colchicin. V. Desacetyl-colchicein. (Trimethylcolchicinsäure). VI. Stereoisomeres des Desacetyl-colchicins.

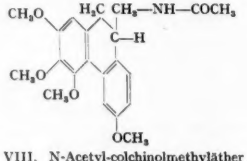
Aus Colchicein kann man über das N-Acetyljodcolchinol die Oxymethylengruppe entfernen und zu dem phenolischen N-Acetyl-colchinol kommen. N-Acetyl-colchinol und sein Methyläther (VII) zeigen an der Gewebekultur noch Mitosegiftwirkung, am Ascites-Tumor sind sie jedoch wirkungslos. Eine weitere Vereinfachung des Colchicins ist ohne größere Eingriffe in das Molekül nicht möglich; nachdem noch eine Reihe von Derivaten des Colchicins geprüft wurden, bin ich in diesem Stadium zur Untersuchung einfacherer synthetischer Produkte übergegangen.

Hierbei bin ich einem Prinzip gefolgt, daß J. W. COOK (10) zuerst angewendet hat. COOK hat Zweifel an der Richtigkeit der von WINDAUS aufgestellten Formel des Colchicins und leitet diese her aus dem Verhalten eines aus Colchinolmethyläther (VII, statt $NH—COCH_3 : NH_2$) hergestellten Carbinols. Nach der Formulierung von WINDAUS sollte dieses Carbinol (VII, statt $NH—COCH_3 : OH$) als Carbinol eines 9,10-Dihydro-phenanthrens leicht durch Wasserabspaltung in das Phenanthrensystem übergehen, was es jedoch nicht tut. Bedenkt man, daß Benzylphenylcarbinol leicht, aber Benzylphenylmethylcarbinol schwerer Wasser abspaltet (11) und daß bei der Bildung dieses Carbinols Umlagerungen nicht ausgeschlossen erscheinen, so wird man aus diesem negativen Befund keine Rückschlüsse auf die Konstitution des Colchicins ziehen. COOK stellt aber andere Formulierungen des Grundskeletts des Colchicins zur Diskussion, die für den N-Acetyl-colchinolmethyläther in den Formeln VIII und IX dargestellt sind. WINDAUS hat den N-Acetyl-cholchinolmethyläther zu 4-Methoxyphtalimid abgebaut, d. h. der Stickstoff ist nur durch ein C-Atom vom Ring C getrennt. Nach diesem Befund würde die Formulierung VIII ausscheiden müssen. COOK stellte synthetisch ein einfaches Analoges XI zu dieser Formulierung VIII her und fand durch Untersuchung von BRUES an der regenerierenden Rattenleber eine mitosehemmende Wirkung dieser Substanz. Ich habe den gleichen Stoff dargestellt und habe an der Gewebekultur in Dosen bis zu 200 γ/ccm keine Mitosegiftwirkung feststellen können. Wie diese Differenz an verschiedenen Testobjekten zu erklären ist, muß offenbleiben. Auch das der Formulierung IX entsprechende Analoge XII war an der Gewebekultur als Mitosegift unwirksam. Dagegen war ein Analoges von dem Formeltyp VII nach WINDAUS, das α-Phenyl-β-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-äthylamin (Formel X) mit 5 γ/ccm an der Gewebekultur als Mitosegift gut wirksam. Obschon die Beweisführung sich nicht auf rein chemische Methoden, sondern auf die Parallele der physiologischen Wirkungen der Substanzen stützt, sehe ich hierin einen Hinweis auf die Richtigkeit des von WINDAUS angenommenen Grundskeletts des Colchicins.

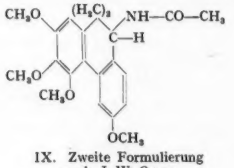
Die Wirksamkeit der Substanz X, die man auch als α-Phenyl-mescalin (Mescalin Formel XIII) bezeichnen kann, ergab nun die Möglichkeit festzustellen, welche Substituenten für die Mitosegiftwirkung notwendig sind. Die Unwirksamkeit des Mescalins selbst erweist die Notwendigkeit des α-ständigen Phenylrestes. Die Frage, ob dieser α-ständige Phenylrest nicht durch einen hydrierten Ring ersetzt werden kann, wird dadurch aufgeworfen, daß das Hydrocolchicin [nach BURSIAN (12) ein Hexahydro-colchicin XIV] an der Gewebekultur mit 5—10 γ/ccm Mitosegiftwirkung hat. Am Ascites-Tumor ist es mit 200 γ unwirksam. Ich habe diese Frage, etwa durch Darstellung eines α-Cyclohexyl-mescalins, jedoch noch nicht verfolgt. Die Notwendigkeit von mindestens einer Methoxylgruppe im Ring A ergibt sich daraus, daß das α-Phenyl-β-(p-methoxyphenyl)-äthylamin (XV) mit 5 γ/ccm am Hühnerherzfibroblasten noch gute Mitosegiftwirkung zeigt (vgl. Fig. 3), während das α,β-Diphenyläthylamin (XVI) keine Wirkung besitzt. Auch das p-Methoxybenzhydrylamin (XVII) besitzt keine Mitosegiftwirkung, also muß das Stickstoffatom durch zwei C-Atome vom Benzolring mit der Methoxylgruppe getrennt sein, damit eine Mitosegiftwirkung auftritt. Liegen drei C-Atome zwischen Stickstoff und Ring A, wie in der Substanz XII, so ist ebenfalls keine Wirkung vorhanden. Als Grundskelett, das für die Mitosegift-



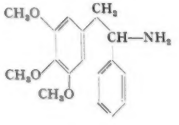
VII. N-Acetyl-colchinolmethyläther nach WINDAUS.



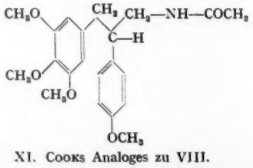
VIII. N-Acetyl-colchinolmethyläther nach J. W. COOK.



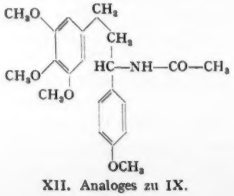
IX. Zweite Formulierung nach J. W. COOK.



X. α-Phenylmescalin, Analoges zu VII.



XI. COOKS Analoges zu VIII.



XII. Analoges zu IX.

wirkung notwendig ist, ergibt sich aus diesen Versuchen die Gruppierung: Benzolkern—Kohlenstoff—Kohlenstoff—Stickstoff, in der an dem zum Stickstoff benachbarten Kohlenstoffatom noch ein Benzolkern (oder ein anderer größerer Substituent) vorhanden sein muß. Diese Gruppierung ist im Colchicin und seinen wirksamen Derivaten in das Phenanthrenskelett eingebaut. In dieser Mitosegiftgruppierung ist die „sympathicomimetische Gruppierung": Benzolkern—Kohlenstoff—Kohlenstoff—Stickstoff enthalten. Die Mitosegifte erscheinen also als Derivate der sympathicomimetischen β-Phenyläthylamine, die physiologisch und pharmakologisch in ihren verschiedensten Substitutionsformen große Bedeutung haben.

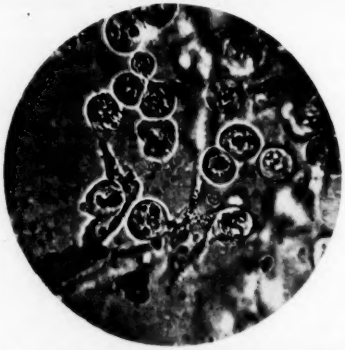


Fig. 3. Hühnerherzfibroblasten bei Gegenwart von 7,5 γ/ccm α-Phenyl-β-(p-methoxyphenyl)-äthylamin Vergrößerung 360fach.

Es erschien daher notwendig, Vertreter dieser Stoffklasse auf ihre Wirkung auf die Zellteilung hin zu untersuchen. Die Prüfung der meisten β-Phenyläthylamine ergab, daß sie keine Wirkung auf die Kernteilung haben. In Mengen unter 100 γ/ccm haben sie keine oder geringe Wirkung auf das Wachstum von Hühnerherzfibroblasten, in Mengen über 100 γ/ccm haben sie eine eigenartige Wirkung: sie bewirken eine starke Vakuolisierung des Zellplasmas, die zu einer Vergrößerung der Zelle führt. In Fig. 4 sind in 120facher Vergrößerung Hühnerherzfibroblasten dargestellt, die in Gegenwart von 200 γ/ccm Sympatol (XVIII) wachsen. Beachtet man den Unterschied der photographischen Vergrößerung gegen Fig. 1, so erkennt man deutlich die absolute Vergrößerung der Zellen, die durch die Bildung von (neutralrotspeichernden) Vakuolen bedingt ist. Diese Wirkung läßt sich mit Mescalin (XIII), Tyramin (XXI), Hordenin, Ephedrin, Veritol, Sympatol, Suprifen und auch mit Histamin erzielen. Die bisher untersuchten β-Phenyläthylamine zeigen also eine unter sich gleichartige Wirkung und keinen Effekt auf die Kernteilung.

Eine Ausnahme von dieser gleichartigen Wirkung der meisten β-Phenyläthylamine macht aber das Adrenalin (XIX). In einer Untersuchung über das Wachstum von Fibroblasten aus embryonalen Mäuseherzen in Gegenwart von Hormonen haben E. VON HAAM und L. CAPPEL (13) gezeigt, daß Adrenalin mit steigender Konzentration das Wachstum dieser Zellen hemmt und es bei einer

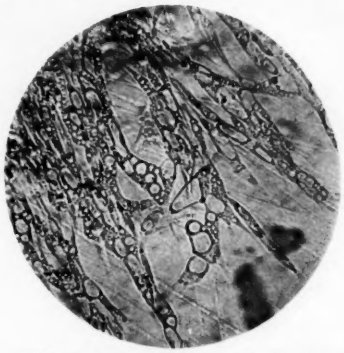
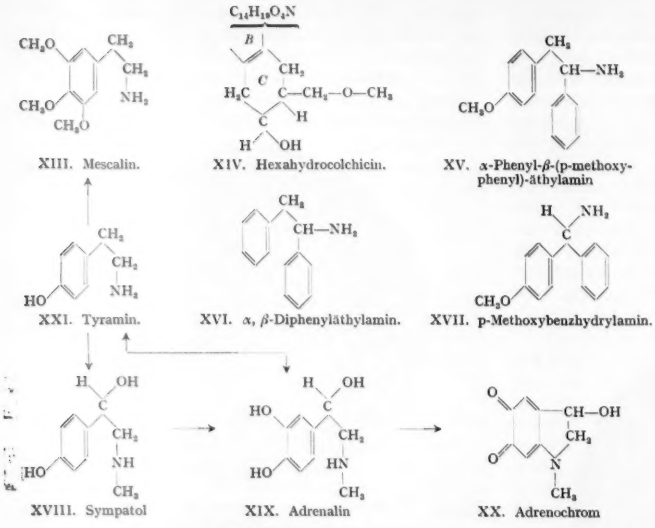


Fig. 4. Hühnerherzfibroblasten bei Gegenwart von 200 γ/ccm Sympatol. Vergrößerung 120fach.

Konzentration von 10^{-4} ganz unterbindet. Nach unseren Befunden ist in den höheren Konzentrationen von 10^{-4} = 100 γ/ccm an Hühnerherzfibroblasten eine deutliche Mitosegiftwirkung zu erkennen. Das Bild, das eine solche Gewebekultur bietet (vgl. Fig. 5), gleicht völlig dem mit einem Zusatz von etwa 0,1 γ Colchicin. Bei der wachstumshemmenden Wirkung des Adrenalins handelt es sich also um eine Mitosegiftwirkung. Dieser

Fig. 5. Hühnerherzfibroblasten bei Gegenwart von 100 γ/ccm l-Adrenalin. Vergrößerung 240fach.

Befund war sehr überraschend; einmal weil das Adrenalin sich so stark von den anderen β-Phenyläthylaminen, etwa dem strukturell nahe verwandten Sympatol, unterscheidet, und zum anderen, weil sich das Adrenalin nach seinem Aufbau auch nicht in die Reihe der Mitosegifte vom Typ des Colchicins einfügt. Folgende Versuche sprechen



jedoch dafür, daß nicht das Adrenalin selbst, sondern ein Oxydationsprodukt des Adrenalins diese Wirkung besitzt. Die Medien der mit Adrenalin versetzten Kulturen sind durch die Bildung von Oxydationsprodukten rötlich bis rotbraun gefärbt. Fördert man die Oxydation der Adrenalinlösung durch Zugabe von Katalysatoren wie p-Chinon, so bleibt die Wirkung erhalten. Gibt man umgekehrt Reduktionsmittel, wie Vitamin C oder Glutathion, zu der Adrenalinlösung, so läßt sich keine Mitosegiftwirkung mehr feststellen. (Vgl. hierzu Fig. 6, 7 und 8: Hühnerherzfibroblasten in normalem Nährmedium, bei Gegenwart von Adrenalin + Vitamin C, bei Gegenwart von Adrenalin + p-Chinon.) Gibt man zu einer oxydierten Adrenalinlösung Vitamin C, so wird diese entfärbt und besitzt keine Mitosegiftwirkung mehr. Vitamin C verhindert also die Oxydation und macht auch oxydiertes Adrenalin als Mitosegift unwirksam. Wie in unabhängigen Versuchen festgestellt wurde, bewirken Vitamin C und Glutathion keine Förderung der Mitose, noch hemmen sie die Wirkung anderer Mitosegifte, wie Colchicin. Sie sind also keine wahren Antagonisten des Adrenalins, sondern verhindern nur durch ihre Reduktionswirkung die Entstehung des wirksamen Oxydationsproduktes. So ist es vielleicht auch zu verstehen, daß das gegen Oxydation beständigere Sympatol keine Mitosegiftwirkung besitzt. Über die Oxydationsprodukte des Adrenalins ist chemisch wenig bekannt; das einzige definierte Produkt ist das Adrenochrom (14) (XX). Ich habe

Fig. 6. Hühnerherzfibroblasten im normalen Nährmedium. Vergrößerung 60fach.

Fig. 7. Hühnerherzfibroblasten bei Gegenwart von 100 γ/ccm l-Adrenalin und 100 γ/ccm Vitamin C. Vergrößerung 60fach.

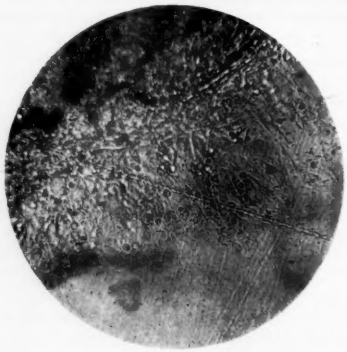
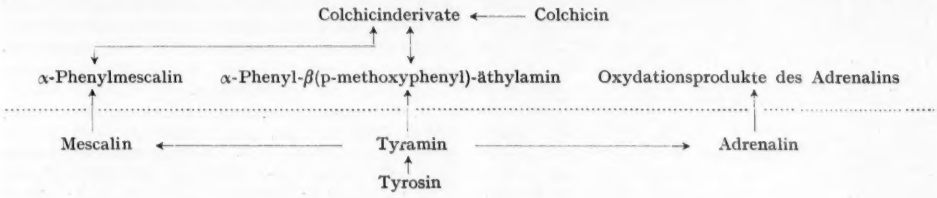


Fig. 8. Hühnerherzfibroblasten bei Gegenwart von 100 γ/ccm l-Adrenalin und 3 γ/ccm p-Chinon. Vergrößerung 60fach.

das reine Adrenochrom noch nicht untersucht; eine nähere Untersuchung der mitosehemmenden Oxydationsprodukte des Adrenalins muß zeigen, ob diese mit Adrenochrom identisch sind oder ob sie andersartig aufgebaut sind.

Die hier beschriebenen Untersuchungen lassen sich in dem folgenden Schema zusammenfassen:



Die Substanzen über dem Strich sind Mitosegifte, die unteren keine Mitosegifte. Chemische Verwandtschaft führt von den unteren unwirksamen Stoffen, unter denen sich ein Baustein des Eiweiß, ein biogenes Amin, ein Alkaloid und ein Hormon befinden, zu den wirksamen Mitosegiften. Das Colchicin erscheint, obschon noch immer das wirksamste Mitosegift, nur als ein Glied in einer Kette von anderen Mitosegiften. Besonders wichtig aber ist es, daß neben den Mitosegiften aus dem Pflanzenreich in den Oxydationsprodukten des Adrenalins ein Mitosegift aus dem Tierreich gefunden ist, denn dieser Befund gibt die Grundlage zur Diskussion eines allgemeineren Problems.

Mit den exogenen Mitosegiften wie Colchicin oder Trypaflavin können wir willkürlich geordnetes und in gewissem Umfang auch ungeordnetes Wachstum beeinflussen. Es drängt sich daher die Annahme auf, daß es neben exogenen Mitosegiften auch endogene Mitosegifte gibt, die das geordnete Wachstum regulierend beherrschen. Wachstum könnte dann durch eine Änderung des Verhältnisses von fördernden Faktoren (Nährstoffe, Vitamine, Hormone) zu hemmenden Faktoren zustande kommen: geordnetes Wachstum, hormonal angeregte Wachstumszonen, Zellmauserung, Regeneration, vielleicht auch gutartige Geschwülste als Grenzfall eines Mangels an hemmenden Faktoren. Das ungehemmte, bösartige Zellwachstum würde als eine Wachstumsform erscheinen, die dem Einfluß körpereigener, endogener Mitosegifte entzogen ist, und zwar durch eine solche Veränderung einer Zelle, daß die Wachstumsregulatoren nicht auf sie einwirken können. Die Tatsache, daß ein Umwandlungsprodukt eines Hormons eine Mitosegiftwirkung hat, macht die Annahme körpereigener Mitosegifte wahrscheinlich, obschon man nach den in vitro erhobenen Befunden das Adrenalin und sein Oxydationsprodukt zunächst nur als ein Modell eines körpereigenen Mitosegiftes ansehen kann; vielleicht gibt es außer diesem andere, auch organspezifische Mitosegifte.

Von diesen Überlegungen ausgehend, erschien es von Interesse, das Verhalten des Adrenalins gegen die Krebszelle kennenzulernen. In Übereinstimmung mit BARONI (15) wurde gefunden, daß Adrenalin auf die Krebszelle weniger stark einwirkt als auf die embryonale Zelle. Bei einer Konzentration von 100 γ/ccm ist das Wachstum von Gewebe des EHRLICHschen Mäusecarcinoms in der Gewebekultur nicht beeinflußt. Eine Menge von 200 γ/ccm bewirkt eine Schädigung der Zellen, die aber in 10 Stunden wieder überwunden wird, so daß die Kulturen dann normal weiterwachsen. Erst mit 400 γ/ccm tritt eine bleibende Schädigung auf. Wir haben hier den merkwürdigen Fall, daß eine Carcinomkultur gegen einen schädigenden Faktor widerstandsfähiger ist als eine Kultur embryonaler Zellen, während sonst meist das Umgekehrte der Fall ist. Die Krebszelle verhält sich dem Adrenalin gegenüber wie eine embryonale Zelle, zu derem Medium wir Vitamin C oder Glutathion zugesetzt haben. Die Krebszelle enthält sehr viele reduzierende Substanzen: das Verhältnis von SH-Gruppen zu S—S-Bindungen ist im Gegensatz zur normalen Zelle größer als 1 (16); die Krebszelle enthält reichlich Substanzen, die Dichlorphenolindophenol entfärben und die man zunächst als Vitamin C angesehen hat (17); das Verhältnis von hydrierter zu unhydrierter Codehydrase ist größer als in normalen Zellen (18). Die intrazellulären reduzierenden Substanzen der Krebszelle machen sie dem Adrenalin gegenüber ebenso indifferent, wie der extrazelluläre Zusatz die embryonalen Zellen. Die Anwesenheit der reduzierenden Substanzen in der Krebszelle steht in Zusammenhang (18) mit den Befunden von WARBURG (19) über die aerobe Glykolyse der Krebszelle. Das Adrenalin ist selbst nur ein Pro-Mitosegift (in Analogie zu Provitaminen). Durch ihren veränderten Stoffwechsel würde die Krebszelle verhindern, daß das Pro-Mitosegift in die wirksame Form übergeht und sich so seinem Einfluß entziehen. Der veränderte Stoffwechsel ist die Voraussetzung für diese Möglichkeit. So gibt uns das in vitro gefundene Modell eines körpereigenen Mitosegiftes einen Anschluß von den WARBURGschen Befunden über die Ausschaltung von Mitosegiften zu der Möglichkeit eines ungehemmten Wachstums der Krebszelle.

Eine andere Möglichkeit, wie sich eine Krebszelle der Wirkung von körpereigenen Mitosegiften entziehen kann, ergibt sich aus den Befunden von KÖGL. In der Beschreibung der Auffindung von d-Aminosäuren im Eiweiß von Tumoren schreibt

KÖGL (20): „Bei der Entwicklung unserer Vorstellungen über das Wesen der malignen Entartung sind wir davon ausgegangen, daß die normalen Wirkstoffe in ihrer Funktion stark beeinflußt würden, wenn die Erfolgsstelle, z. B. im sterischen Bau, von der Norm abweicht. Wir haben hierbei zunächst ganz allgemein u. a. an Hormone gedacht." KÖGL sieht dann weiter in der Unfähigkeit der proteolytischen Fermente der Umgebung, die Tumorproteine anzugreifen, die Ursache für das ungehemmte Wachstum der Tumorzelle. Wir können aber auch daran denken, daß im Sinne von KÖGL durch die sterische Umwandlung der Erfolgsstelle in der Krebszelle einem endogenen Mitosegift die Möglichkeit zur Hemmung der Zellteilung genommen wird, d. h. das ordnende, organisierende Prinzip wird der Krebszelle gegenüber wirkungslos. Die Bedeutung der räumlichen Anordnung der Substituenten in einem Mitosegift ergibt sich aus dem Befund, daß das natürliche linksdrehende Adrenalin für die embryonale Zelle ein stärkeres Mitosegift ist als das rechtsdrehende Adrenalin; von diesem benötigt man die 2—3fache Menge, um die gleiche Wirkung zu erzielen. In seiner Wirkung auf die Krebszelle unterscheidet sich das rechtsdrehende Adrenalin wenig vom linksdrehenden, da wohl in beiden Fällen eine Oxydation zu einem Mitosegift behindert ist. Von dem optischen Antipoden des Colchicins könnte man eine besondere Wirkung auf die Krebszelle erwarten.

Die bis zu diesem Punkt führenden Untersuchungen konnten nur deshalb so schnell durchgeführt werden, da sie sich auf die analytischen Untersuchungen von WINDAUS über den Aufbau des Colchicins stützen konnten. Die Konstitutionsaufklärung des Colchicins wurde von WINDAUS als ein Problem der reinen organischen Chemie durchgeführt, als man von den besonderen Zellwirkungen des Colchicins noch nichts wußte. Die Untersuchung der Abhängigkeit der Zellwirkung von der Konstitution des Colchicins führt wieder zu einem Problem der reinen organischen Chemie: der Synthese des Colchicins und ähnlicher Verbindungen, die uns die in der Natur nicht vorkommenden Antipoden zugänglich machen soll; an diese Stoffe knüpfen sich wieder Erwartungen über besondere Wirkungen auf das Zellwachstum.

Literatur.

1. Bull. Acad. Méd. Belg. **14**, 487 (1934) — Arch. exper. Zellforsch. **22**, 395 (1939). — RIES, Naturwiss. **27**, 505 (1939). — 2. CHODKOWSKI, Protoplasma (Berl.) **28** (1937). — 3. SCHWANITZ, Naturwiss. **28**, 353 (1940). — 4. A. F. BLAKESLEE, Science (N. Y.) **89**, 10 (1939). — WALKER u. YOUMANS, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **44**, 271 (1940). — 5. DIXON u. MALDEN, J. of Physiol. **37**, 50 (1908). — 6. FLEISCHMANN u. KANN, Biochem. Z. **296** (1938). — 7. J. of exper. Med. **65** (1937) — Biochemic. J. **30**, 1363 (1936). — 8. Hoppe-Seylers Z. **268**, 59 (1941). — 9. Liebigs Ann. **439**, 59 (1924). — 10. J. chem. Soc. (Lond.) **1940**, 195, 198. — 11. Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 456, 1940 (1904). — 12. Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 245 (1938). — 13. Amer. J. Canc. **39**, 354 (1940). — 14. GREEN u. RICHTER, Biochemic. J. **31**, 596 (1937). — 15. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 885 (1929). — 16. BIERICH u. KALLE, Hoppe-Seylers Z. **158**, 1 (1926). — 17. BOYLAND, Biochemic. J. **27**, 802 (1933). — HARRIS, Nature (Lond.) **132**, 27, 605 (1933). — EDLBACHER, Hoppe-Seylers Z. **227**, 99, 114 (1934). — BIERICH u. ROSENBOHM, Hoppe-Seylers Z. **231**, 47 (1935). — 18. v. EULER, Dtsch. med. Wschr. **1938**, 1712. — 19. Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin: Springer 1926. — 20. Hoppe-Seylers Z. **258**, 79 (1939). Zu den hier beschriebenen Versuchen siehe 8. und Angew. Chem. **53**, 363 (1940); **54**, 202, 310 (1941) — Naturwiss. **29**, 390 (1941) — Forsch. u. Fortschr. **17**, 83 (1941) und einige in Hoppe-Seylers Z. im Druck befindliche Arbeiten.

Klassische Methoden in der Feinstrukturanalyse von Kohlenstoffverbindungen.

Von ARTHUR LÜTTRINGHAUS, Greifswald.

Das bewundernswerte Gebäude der durch KEKULÉ, VAN'T HOFF und LE BEL begründeten chemischen Struktur- und Raumlehre hat von physikalischer Seite nicht nur vielfache Bestätigung, sondern vor allem die Einführung absoluter Größen erfahren; erinnert sei an die Ermittlung von Atomabständen im absoluten Maßsystem, an die sichere Entscheidungsmöglichkeit bei cis-trans-isomeren Paaren, oder an die Ansätze zur Bestimmung der absoluten Konfiguration optischer Isomerer. Was das Geschenk einer einzigen sicheren physikalischen Entscheidung bedeutet, erhellt aus diesem letzten Beispiel. Allein mit der Aufklärung der wirklichen Substituentenanordnung an dem einfachen optisch aktiven sek. Butylalkohol, zuerst von W. KUHN versucht, wäre dank der gewaltigen Vorarbeit durch E. FISCHER, K. FREUDENBERG und andere Forscher bei der Aufstellung „sterischer Reihen" sogleich die absolute Konfiguration zahlreicher Klassen von Verbindungen gegeben, von weiteren sek. Methylcarbinolen, den wichtigsten Oxysäuren über den Glycerinaldehyd bis hinauf zu den Zuckern und den Eiweiß-Aminosäuren, also den biologisch bedeutsamsten Grundsubstanzen. Es ist verständlich, daß der Chemiker gerade derartige Ergebnisse besonders dankbar hinnimmt und auch seinerseits in steigendem Maße von bewährten physikalischen Arbeitsmethoden Gebrauch macht. Anderseits ist er sich bewußt, daß die Methodik der klassischen Strukturchemie nichts von ihrer Bedeutung eingebüßt hat; wiederholt hat sich gezeigt, daß rein physikalische Strukturbestimmungen des Unterbaues und der Kontrolle durch sie noch keineswegs entraten können. Was wüßten wir heute über die Strukturverhältnisse in der biologisch so vielseitigen Klasse der Steroide ohne die sich über Jahrzehnte erstreckende unermüd-

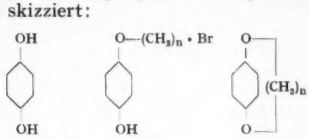
liche Arbeit von WINDAUS! Ohne die Zähigkeit H. FISCHERS und die Mühe seiner Vorgänger hätte uns auch die raffinierteste optische Strukturanalyse heute noch nicht die wundervolle Symmetrie des roten Blutfarbstoffes mit seinem eisernen Herzen enthüllt. Es scheint fast paradox, daß die klassische Strukturchemie ihre Solidität und Fruchtbarkeit selbst auf einem Gebiet erwiesen hat, das am weitesten jenseits ihrer Möglichkeiten zu liegen schien, nämlich bei den Makromolekülen. Diesen Nachweis oft gegen großen Widerstand durchgekämpft zu haben, wird ein unvergängliches Verdienst STAUDINGERS bleiben.

In den folgenden Zeilen soll an einigen einfachen Musterbeispielen nachzuweisen versucht werden, daß der klassisch-synthetischen Methode selbst noch Probleme der *feineren Struktur* offen stehen, deren Lösung bislang nur auf rein physikalischem Wege möglich schien. Diese Probleme betreffen die molekulare Morphologie von Kohlenstoffverbindungen, die Arbeitsmethode ist der einfache klassische Ringschluß. Er liefert bekanntlich in vielen Fällen durchsichtige Auskunft über die relative Stellung bestimmter Substituenten in einem Molekül. Die Lage zweier Hydroxylgruppen zueinander läßt sich z. B. ermitteln aus der Bildungsleichtigkeit cyclischer Acetale, Borate (BOESEKEN), Sulfite (R. MAJIMA) oder (labiler) Plumbate (CRIEGEE). Für Carboxylgruppen existiert das klassische Schulbeispiel Fumar- und Maleinsäure. Eine ähnliche ungefähre Abstandsbestimmung der Carboxyle in gesättigten Dicarbonsäuren kann man in gewissen Fällen an der alternativen Bildung cyclischer Anhydride oder Ketone durchführen (BLANC, WINDAUS). Ringschlußreaktionen verwandter Art haben in der Hand von MEISENHEIMER zur Aufklärung der Konfiguration von Oximen und der Platzwechselvorgänge bei der BECKMANNschen Umlagerung geführt.

Alle derartigen Methoden basieren auf der überragenden Tendenz zur Bildung von Ringen der Gliederzahl 5 und 6. Durch Wahl passender Bedingungen lassen sich indessen bekanntlich sowohl engere wie weitere Ringsysteme gewinnen. Bei der Darstellung enger, gespannter Systeme, die man seit langem beherrscht, nutzt man die Energie stark exothermer Ringschlußreaktionen aus; diese Ausnutzung wird durch die räumliche Nachbarschaft der miteinander reagierenden Atome ermöglicht. Dem Ringschluß *langer* Ketten steht die geringe Wahrscheinlichkeit des Zusammentretens der beiden Enden im Wege; deshalb erhalten dort extramolekulare Ausweichreaktionen den Vorrang. Durch Ausführung der Umsetzung in starker Verdünnung hat man es jedoch in der Hand, diese unerwünschten Reaktionen zu unterdrücken. Dieses *„Verdünnungsprinzip"*, schon von RUGGLI gelegentlich zur Erleichterung von Ringschlüssen angewandt, ist von ZIEGLER in seiner ganzen Bedeutung für das Gebiet der durch RUZICKA erschlossenen vielgliedrigen Ringsysteme erkannt und mit großem Erfolg durchgeführt worden.

Die Beherrschung der Synthese von Ringen beliebiger Gliederzahl lud dazu ein, ein altes, aber zuvor mit unbefriedigendem Erfolg bearbeitetes Problem der organischen Chemie wieder aufzugreifen: die Angliederung eines Ringes an den Benzolkern in *anderer* als der gewöhnlichen *ortho*-Stellung. Das Interesse an dieser Frage bekundete sich darin, daß die drei bedeutendsten mit der Synthese vielgliedriger Ringsysteme und verwandten Problemen beschäftigten Arbeitskreise (RUZICKA, ZIEGLER, CAROTHERS) sich ihrer, und zwar mit Erfolg, annahmen. Indessen versagten selbst die sonst so fruchtbaren Ringschlußmethoden dieser Autoren beim Heruntergehen auf enge Ringe; die *Mindestgröße* des Ringes, der etwa die *meta*- oder *para*-Stellung gerade noch zu überbrücken vermochte, interessierte nun besonders, weil sie den *chemischen* Prüfstein für die Gültigkeit der klassischen Scheibenstruktur des Benzols abgeben konnte.

Wir fanden schließlich eine übersichtliche und in der Durchführung anspruchslose Methode in der cyclischen Verätherung aromatischer Dioxyverbindungen mit einer Polymethylenkette in 2 Stufen, die dem genannten Zweck zu genügen schien (1). Der Vorgang sei am Beispiel des Hydrochinons skizziert:



Der Ringschluß in extremer Verdünnung wird erreicht durch sehr langsames Zufließenlassen der Zwischenverbindung I in eine Suspension von Pottasche in siedendem Amylalkohol. Eine Brücke von 10 Methylengruppen führte 80% des Halbäthers I in die cyclische Verbindung II über; bei der entsprechenden *meta*-Verbindung, dem Resorcinderivat, waren es 62%. Mit diesen guten Ergebnissen beim Einbau schon relativ kurzer Brücken erwies die Methode ihre Eignung. Bei systematischer Verkürzung der Gliederzahl n konnte der intramolekulare Ringschluß beim Hydrochinon noch mit $n = 8$, beim Resorcin mit $n = 7$ erzwungen werden zu den engsten bislang erhaltenen Systemen dieses Bautyps. Auch die günstigsten Bedingungen gestatteten indessen *keine weitere Verengerung* (2).

Nach diesen Versuchen muß der Längenüberschuß der $(CH_2)_n$-Kette (in gestreckter Zickzackform gemessen) über den zu überbrückenden Abstand rund 2 Å-Einheiten betragen, um den Ringschluß noch zu ermöglichen (vgl. Fig. 1). Es ist nun bemerkenswert, daß die *experimentell* gefundene Mindestbrückenlänge gerade mit der *modellmäßigen*, an STUART-Kalotten ermittelten zusammenfällt, wenn also die Raumerfüllung der

Atome berücksichtigt und eine Deformation des Benzolrings samt der von ihm unmittelbar ausgehenden Bindungen vermieden wird. Das Modell des engstmöglichen Hydrochinonäthers veranschaulicht Fig. 2.

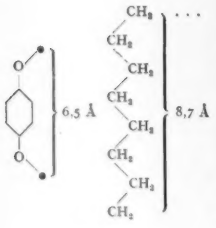


Fig. 1.

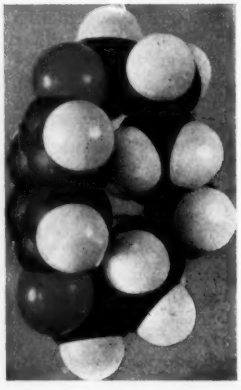
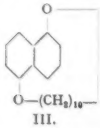
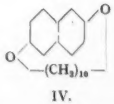


Fig. 2. Hydrochinon-octamethylenäther.

In der *Naphthalin*reihe glückten ähnliche Ringschlüsse bei noch größerer Entfernung der Hydroxylgruppen voneinander mit der Synthese der Ringsysteme III und IV. Die Diskussion



III.

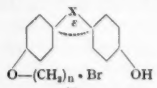


IV.

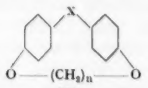
der Ergebnisse bei Verkürzung der Brücke deutet auch beim Naphthalinskelett für eine *starre Scheibenform*. Der zu einer nachweislichen *Deformation* dieser aromatischen Systeme erforderliche Aufwand muß zumindest die Aktivierungsenergie von Reaktionen übertreffen, die bei 100 bis 150° mit endlicher Geschwindigkeit verlaufen.

Beim p, p'-Dioxydiphenyl versagte der Ringschluß mit 10 Methylengruppen völlig. Hierin ersehen wir den endgültigen Beweis für die starre, gestreckte Form des Diphenylmoleküls. Aus den bekannten Atomabständen und den Ergebnissen anderer Ringschlußversuche läßt sich ableiten, daß eine Abweichung der beiden Phenylkerne um nur 20° aus der gestreckten Form die intramolekulare Überbrückung hätte ermöglichen müssen (3). Diese *chemisch* gewonnenen Erkenntnisse über die Gestalt aromatischer Ringsysteme stimmen mit den Ergebnissen physikalischer Methoden (z. B. Dipolmomente, Röntgen- und Elektroneninterferenzen) überein, gehen aber insofern über diese hinaus, als sie Aussagen über das Verhalten der Moleküle bei Energiezufuhr gestatten.

Verändert man nun das Diphenylmolekül derart, daß man zwischen die beiden Benzolkerne durch Einfügen eines zweiwertigen Atoms oder Radikals X einen Knick bringt (V), so müßte der Ringschluß zu VI über die para-Stellung durch 10 CH_2-Gruppen möglich werden.



V.



VI.

Das ließ sich auch experimentell verwirklichen. Wir setzten als X die Atome oder Gruppen CH_2, $C(CH_3)_2$, C=O, O, S, und SO_2 ein und prüften in jedem Falle, welche kleinste Brücke der Gliederzahl n noch zu einem intramolekularen Ringschluß führte (4). Die Ausbeuteergebnisse für die verschiedenen Gruppen X in Abhängigkeit von n sind in Fig. 4 verzeichnet. Diese Systeme erscheinen nun für eine *„intramolekulare Vermessung"* des *Bindungswinkels* ε an den verschiedenen Atomen X besonders geeignet; sie haben gleiche Bauelemente bis auf das eben zu prüfende X; die Winkelung des Systems gestattet den Einbau einer fast ungekrümmten Brücke, wie aus der Fig. 3 des engsten, beim Diphenylmethan möglichen Ringes im Modell hervorgeht; in dem großen Dreieck sind die Schenkel, wie ja aus den beschriebenen Versuchen am Benzol hervorgeht, als starr anzusehen und außerdem so lang, daß der zu überbrückende Abstand O-—-O durch geringe Differenzen der Winkel ε an X stark verändert wird. Natürlich muß der Verschiedenheit der Atomabstände Rechnung getragen werden.

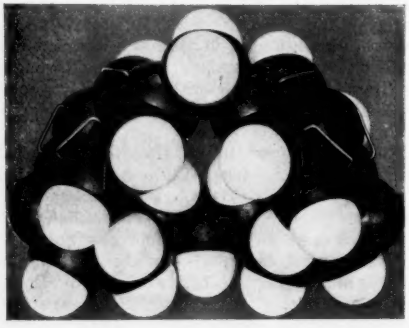


Fig. 3. p-p'-Dioxydiphenylmethanheptamethylenäther.

Die Differenzen sind nun in der Tat überraschend hoch. Während z. B. mit 8 Methylengruppen bei X = CH_2, $C(CH_3)_2$, S oder SO_2 der Ringschluß noch erfolgreich verläuft, bedarf es dazu bei X = O 10, bei C=O gar 12 Methylengruppen. Umgekehrt gelang bei X = SO_2 die Überbrückung noch mit n = 5.

Aus diesen Daten läßt sich die Größe des Bindungswinkels an X zwar orientierend abschätzen, jedoch wäre eine quantitative Angabe auf einfachem geometrischem Wege zu leichtfertig. Mit

größeren Winkeln an X treten infolge der damit erleichterten Drehbarkeit Abstoßungseffekte der Benzolkerne auf, die die Brücke zu „Umwegen" zwingen. Außerdem ist ja die Brückenlänge immer nur um ganzzahlige Einheiten variierbar, und für gerad- und ungeradzahlige Ketten können verschieden günstige Anschlußbedingungen existieren. Aus derartigen Überlegungen haben wir unsere Ergebnisse nur zu *Relativmessungen* verwandt, und auch nur bei Winkelgrößen, die von dem Normalwert um 110° nicht zu stark differieren; die Extremwerte sind geschätzt. Bei diesen Rela-

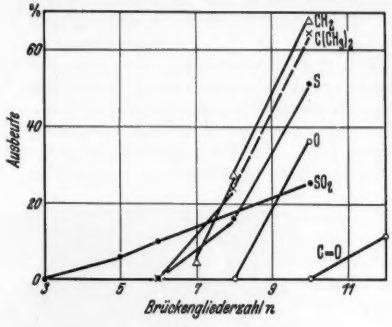
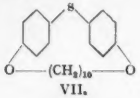


Fig. 4.

tivmessungen kam uns sehr zustatten, daß es R. KOHLHAAS (5) gelang, an einem der dargestellten Ringsysteme, dem ungespannten Äther VII, den Bindungswinkel am Schwefelatom zu



VII.

112 ± 2° röntgenographisch zu ermitteln. Auf diesem basierend, sind die übrigen Winkelwerte aus den Ausbeutekurven berechnet unter der plausiblen Voraussetzung, daß die Ausbeuten bei verschiedenem X dann gleich sind, wenn die benutzten Brückenlängen und die zu überbrückenden Abstände, die sich aus den bekannten Atomabständen in Abhängigkeit vom Winkel an X geometrisch ergeben, in gleichem Verhältnis stehen. Die experimentellen Voraussetzungen, vergleichbare Bedingungen in bezug auf Temperatur, molare Konzentration, Zulaufzeit, Lösungsmittel und Aufarbeitung, sind weitgehend innegehalten. Eine weitere Voraussetzung ist noch die übereinstimmende *Verätherungsgeschwindigkeit* der Hydroxylgruppe in V, denn sie bestimmt bei einer Zulaufmethode die stationäre Konzentration und damit das Verhältnis von intra- zu extramolekularen Reaktionen: wir fanden sie nur bei X = SO_2 stark verringert; das erklärt den schlechten Verlauf der Cyclisierung an dem Sulfon, obgleich dieses gerade den Einbau der engsten Brücke zuläßt. Deshalb ist der Winkel an der SO_2-Gruppe nur aus der *Mindestbrückenlänge* geschätzt. Die ermittelten Winkel sind nachstehend verzeichnet.

X	O	S	SO_2	CH_2	$C(CH_3)_2$	C=O
ε	129 ± 4°	112 ± 2°	~90°	110 ± 3°	111 ± 4°	>130°

Diese auf chemischem Wege gefundenen Werte stimmen mit physikalisch ermittelten teils gut überein, teils machen sie eine Reihe abweichend gefundener Winkel unwahrscheinlich. Übrigens ließ sich an geeigneten Substanzpaaren nachweisen, daß die von der organischen Chemie bisher etwas stiefmütterlich behandelten Bindungswinkel auf *Isomorphiebeziehungen* oft von maßgeblichem Einfluß sind (6).

Am O- und S-Atom mit ihren einsamen Elektronenpaaren wird der Bindungswinkel mit steigender Größe der Substituenten offensichtlich mehr und mehr gespreizt, denn der O-Winkel im Wasser beträgt nach sehr zuverlässigen Messungen (MECKE) 105°, der S-Winkel im H_2S 92° (CROSS, KOHLRAUSCH). Demgegenüber fällt beim vollsubstituierten *Kohlenstoffatom* die weitgehende *Stabilität des Tetraederwinkels* von rund 110° auf. Die starke Spreizung an der *Ketogruppe* des Dioxybenzophenons läßt sich, wie wir eingehend auseinandersetzten, am zwanglosesten durch das Vorliegen elektromerer Zwischenzustände deuten, die die Kerne in eine Ebene und dadurch zu stärkerer gegenseitiger Abstoßung zu zwingen trachten. EISTERT (7) sowie BIRTLES und HAMPSON (8) vermuten auch schon in den aromatischen Äthern und Thioäthern das Auftreten ähnlicher Effekte. Bemerkenswert ist immerhin, daß die Sulfongruppe, die keinen elektromeren Effekt zuläßt, auch den kleinen Winkel um 90° trägt. Nachdem bei Sulfoxyden tetraedrische Substituentenanordnung wahrscheinlich ist, könnte man bei Sulfonen auf *oktaedrische* Valenzrichtungen schließen.

Auch auf einem weiteren Gebiet der Stereochemie, der *Raumerfüllung* der Atome, konnte die Chemie der vielgliedrigen Ringsysteme wertvolle Beiträge liefern. Eines der merkwürdigsten Phänomene bei der Synthese *carbocyclischer* Systeme war die präparativ wie reaktionskinetisch erwiesene ganz außerordentliche Erschwerung des Zustandekommens von Ringen der Gliederzahl um *10*. STOLL (9) zeigte nun an Modellen, daß beim Zusammenlegen zu Ringen gerade dieser Weite die Wasserstoffatome einzelner Methylengruppen sich (bei Aufrechterhaltung des Tetraederwinkels) soweit nähern müssen, daß sie in den Bereich gegenseitiger Abstoßung gelangen. Die Richtigkeit dieser Deutung bewiesen ZIEGLER und HOLL (10) beim Ersatz einzelner Methylengruppen durch den „nackten" Sauerstoff, der zum Verschwinden des Bildungsminimums führte. Noch eindringlicher wurde dieser Effekt bei der Übertragung der am Hydrochinon beschriebenen Ringschlußmethode auf das Brenzkatechin. Der Versinnbildlichung dieses „Wasserstoffeffektes" dienen

die STUART-Modelle in Fig. 5 und 6. Während beim Cyclodecanon einzelne H-Atome hart aufeinander stoßen, ist beim ebenfalls 10gliedrigen, aber ganz leicht zugänglichen Brenzkatechin-hexamethylenäther das Innere des großen Ringes völlig frei.

So war also an Hand einer außerordentlich in die Augen fallenden Wirkung das kleine Wasserstoffatom „sichtbar" gemacht; sein Nachweis mittels Röntgeninterferenzen bedurfte sehr verfeinerter Meß- und Rechenmethoden und ist erst kürzlich geglückt (11).

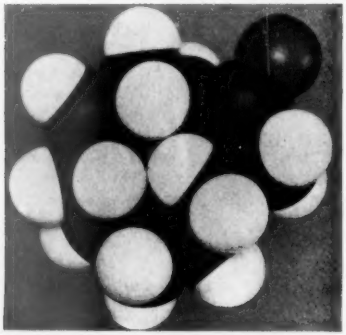


Fig. 5. Cyclodecanon.

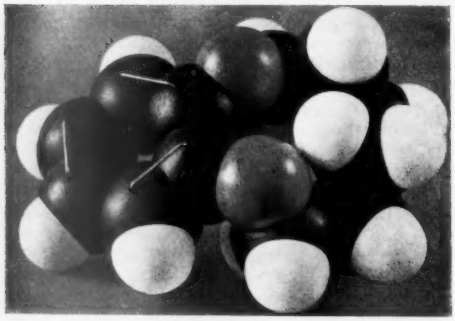
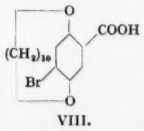


Fig. 6. Brenzkatechin-hexamethylenäther.

Recht geeignete Objekte für das Studium von Raumerfüllungsfragen dürfte eine Klasse von Verbindungen mit einer neuartigen Molekularasymmetrie liefern, die mein Mitarbeiter GRALHEER (12) — ebenfalls mittels der geschilderten Ringschlußreaktion — kürzlich zugänglich machen konnte. Verbindungen wie die erwähnten cyclischen Dioxynaphthalinäther III und IV müssen nämlich Spiegelbilder liefern, je nachdem der Brückenring den aromatischen Kern oben oder unten umgreift. Bei einfachen Benzolderivaten bedarf es zur Hervorrufung dieser Asymmetrie des Vorhandenseins von Substituenten. Der erste in aktiven Formen gewonnene Vertreter dieser Klasse war der Decamethylenäther der 4-Brom-gentisinsäure VIII. Da dieser (als Methylester) selbst bei 200° nicht die geringste Andeutung von *Racemisation* zeigt, vermag also der aromatische Ring sich innerhalb der umfassenden Paraffinbrücke nicht durchzudrehen. Wie das Modell (Fig. 7) zeigt, müßte diese Drehung schon durch geringfügige Deformationen möglich werden. Die Zuverlässigkeit des Modells in der Wiedergabe der Raumerfüllung, die aus den Ringschlußversuchen ermittelte Starrheit aromatischer Ringe, wie auch das fehlende Spreizungsvermögen der Tetraederwinkel an den CH_2-Gruppen sind damit auf unabhängigem Wege nachgewiesen. Es ist vorauszusehen, daß bei Variation von Brückenlänge und Art der Substituenten zahlreiche molekularasymmetrische Verbindungen dieses Typs zugänglich werden, deren Racemisationsgeschwindigkeit in kontrollierbare Bereiche fällt. Ähnliche Studien bei den atropisomeren Diphenylderivaten, vor allem von R. KUHN und R. ADAMS durchgeführt, haben bereits wertvolle Aufschlüsse über den Wirkungsbereich zahlreicher Gruppen und Atome gegeben. Körper des Typs VIII lassen darüber hinaus eine Prüfung des Raumbedarfs von *Paraffinketten* zu.



VIII.

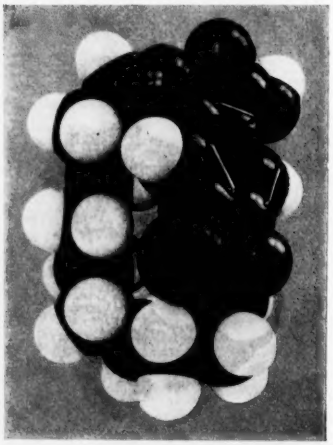


Fig. 7. Modell von VIII.

Die bis jetzt gestreiften Probleme betrafen das Molekül an sich; indessen leiten die zuletzt besprochenen Effekte über zu Wirkungen, die sich nach *außen* hin erstrecken. Ein ausgesprochen in diese Richtung fallendes, noch weitgehend ungeklärtes Problem ist die Wechselwirkung zwischen gelöstem *Molekül* und *Lösungsmittel*; auch dieses kann der Kontrolle mittels Ringschluß-Studien unterliegen. Schon kinetische Untersuchungen an ω-Bromalkylaminen (13) ließen vermuten, daß das Lösungsmittel die Kettengestalt beeinflussen kann. Nun sind kinetische

Messungen an solchen Systemen wegen der Überlagerung vieler Einzelvorgänge recht problematisch und haben zu längeren Polemiken geführt. Wir haben seinerzeit begonnene Versuche (14), auf *präparativem* Wege derartigen Effekten nachzugehen, wieder aufgenommen, und zwar am Beispiel der Cyclisation der Natriumverbindung des Brenzkatechin-ω-bromhexyläthers in mäßig verdünnter Lösung. Während er z. B. in niederen Alkoholen und Ketonen sich weitgehend *intramolekular* cyclisiert, begünstigen Dioxan, Propyläther und Cyclohexan in steigendem Maße extramolekulare Reaktionen. Diese hier nur angedeuteten Versuche führen, wie die unter (13) angeführten Messungen, zu dem Schluß, daß stark affine Lösungsmittel die Paraffinkette *strecken* und dadurch den intramolekularen Ringschluß erschweren. Eine derartige *spezifische* Beeinflussung der *Gestalt* beweglicher Ketten dürfte in der makromolekularen Chemie von Bedeutung sein; da größere Kettenmoleküle schließlich nur noch von „verwandten" Lösungsmitteln aufgenommen werden, sollten sie darin gestreckter sein als sich aus rein statistischer Betrachtung ergibt. Mit der Reihe der nur oberflächlich behandelten Beispiele glaube ich die Verfeinerungsfähigkeit einer der primitivsten, aber auch anschaulichsten Methoden der klassischen Chemie nachgewiesen zu haben.

Es bleiben noch einige Worte über die Rolle zu sagen, die der Stereochemie heute zukommt. Sie wird hier und da als weniger „aktuell" angesehen; überdies ist in manchen Arbeiten eine gewisse spielerische Note anzutreffen. Wie aber scheinbar abseitig liegende stereochemische Probleme plötzlich ganz zentrale Bedeutung für Chemie, Biologie und Medizin gleicherweise erlangen können, hat die entscheidende Wendung gezeigt, die KÖGL und ERXLEBEN dem Krebsproblem gegeben haben. Und wenn KÖGL von den Proteinen sagt, daß „deren Feinbau das am wenigsten bekannte Gebiet der Naturstoffchemie darstellt", so ist allein auf diesem Sektor der Umfang der Aufgaben genügend gekennzeichnet. Wie für das entartete, scheinen auch für das normale Wachstum und die Vererbungsvorgänge die Urfundamente in der Proteidstruktur gegeben. Man sollte schließen, daß große Eiweiß- und wohl auch Kohlehydratmoleküle nicht nur als „Pfeilersubstanzen" (W. KUHN) fungieren, an die biologisch synthetisierte Substanzen *nachträglich* verankert werden, sondern daß sie, mit ihren starken Bindekräften, bei der Synthese selbst zumindest den geometrischen Teil der Katalyse, die Rolle des ordnenden Tisches übernehmen. Gerade auf der *synthetischen* Seite stellen die sicherlich vielfach an Grenzflächen verlaufenden komplexen enzymatischen Vorgänge mit ihrer Harmonie und offensichtlichen Zwangsläufigkeit besonders heikle Probleme dar. Die chemische Richtung hat durch Modelluntersuchungen, etwa die Fermentmodelle LANGENBECKS oder die „Synthese unter physiologischen Bedingungen" (SCHÖPF) großen Antrieb erfahren. Die sterische Seite*) wird trotz zahlreicher experimenteller und theoretischer Ansätze immer noch weiterer Vertiefung der Grundlagen auf einer von der theoretischen Physik bis zur Pathologie reichenden Basis bedürfen, auch auf die Gefahr einer zeitweiligen Entfernung vom eigentlich Biologischen hin.

Gewiß stellt uns die Natur nicht vor leichte Aufgaben. Indessen hat sich immer mehr offenbart, daß sie von der gebotenen Vielfalt (wohl zwangsläufig) relativ wenige Möglichkeiten ausnützt; das wird besonders klar, wenn man an die Kohlehydrate denkt. Selbst auf dem Eiweißgebiet haben sich bereits zahlenmäßige wie geometrische Ordnungsprinzipien abgezeichnet. Besonders in die Augen fällt das „ökonomische Prinzip" (BUTENANDT) bei den Steroiden, wo geringfügige Änderungen am *gleichen Grundskelett* zu mannigfacher Differenzierung in der physiologischen Wirkung führen. Die Herrschaft gewisser geometrischer Prinzipien drückt sich u. a. in der tafelförmigen Struktur vieler Wirkstoffe (z. B. bei Porphyrinen und Steroiden), aber auch pathogener Verbindungen unbiologischer Art (Benzpyrengruppe) aus. Die bekannte Verschiedenheit optischer Antipoden in der physiologischen Wirkung, die Auffindung von Molekülverbindungen nach Art der WINDAUSschen Digitonide und der WIELAND-RHEINBOLDTschen Choleïnsäuren, die Existenz der racemischen Verbindungen und der „partiellen Racemate", deren etwaige biologische Bedeutung von LETTRÉ betont wurde: diese und zahlreiche weitere Beobachtungen lassen die Tragweite räumlicher Beziehungen nur erst erahnen. Daß Voreiligkeit und Überbewertung geometrischer Faktoren oft zu großen Enttäuschungen geführt haben, besagt nichts gegen ihr Vorhandensein und ihre Bedeutung.

Literatur.

1. Liebigs Ann. **528**, 155 (1937). — 2. Liebigs Ann. **528**, 181 (1937). — 3. Liebigs Ann. **528**, 211 (1937). — 4. Liebigs Ann. **528**, 223 (1937) — Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 887, 907 (1939); **73**, 134 (1940). — 5. Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 897 (1939). — 6. Liebigs Ann. **528**, 223 (1937) — Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 145 (1940). — CULLINANE u. PLUMMER, J. chem. Soc. Lond. **1938**, 63 — RHEINBOLDT u. MATHIAS, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 433 (1940). — 7. Zit. bei 4a. — 8. J. chem. Soc. Lond. **1937**, 10. — 9. Helvet. chim. Acta **13**, 1169 (1930). — 10. ZIEGLER, HOLL, LÜTTRINGHAUS u. WOHLGEMUTH, Liebigs Ann. **528**, 143, 162 (1937) — Vgl. auch CAROTHERS u. HILL, J. amer. chem. Soc. **55**, 5043 (1933). — 11. GRIMM, BRILL, HERMANN u. PETERS, Naturwiss. **26**, 29 (1938). — 12. Naturwiss. **28**, 255 (1940). — 13. G. SALOMON, Helvet. chim. Acta **19**, 743 (1936). — 14. Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 907 (1939).

*) Selbst im elementaren Unterricht dürfte die räumliche, überhaupt die morphologische Betrachtungsweise im weiteren Sinne (WEYGAND) durchwegs stärker betont werden; gerade deren Beherrschung wird vor übertrieben mechanistischer Auffassung chemischer Vorgänge bewahren.

Bemerkungen zu neueren Arbeiten über die Chemie der Tumoren.

Von FRITZ KÖGL, Utrecht.

Vor etwa 3 Jahren hatten wir die schwierige Frage zu entscheiden, in welcher Form wir unsere Befunde über das Auftreten „unnatürlicher" Aminosäuren in den Hydrolysaten von Tumoreiweiß veröffentlichen sollten. Es gibt kaum ein Gebiet der naturwissenschaftlichen und medizinischen Forschung, auf dem die bittere Enttäuschung so rasch der Entdeckerfreude auf dem Fuße zu folgen pflegt; aus diesem Grunde schien es ratsam, uns auf die Mitteilung der experimentellen Befunde zu beschränken und die weitere Entwicklung abzuwarten. Gegen diese in mancher Hinsicht bequemere Lösung ergaben sich jedoch schwerwiegende Bedenken. Unsere Arbeit war nicht das Ergebnis einer zufälligen Beobachtung und auch nicht das einer einfachen Arbeitshypothese. Sie war vielmehr die Folge gedanklicher Erwägungen, in denen verschiedene der damals für sich allein bekannten Tatsachen unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt miteinander verknüpft wurden. Derartige Zusammenfassungen, aus denen deduktiv wieder neue Tatsachen abgeleitet werden können, pflegt man im Sprachgebrauch als „Theorie" zu bezeichnen, was ja noch nichts über die Richtigkeit besagt. Für uns selbst hat der Glaube an die Richtigkeit der neuen Theorie wesentlich dazu beigetragen, die Arbeit nicht vorschnell aufzugeben und die Schwierigkeiten des Weges zu überwinden.

Wenn schon nach dem Gesagten Experiment und Theorie zusammengehörten, so kam noch hinzu, daß sich gerade aus letzterer viele Anregungen und neue Problemstellungen ergaben, die weit über den Arbeitsbereich eines einzelnen Instituts hinausgingen. Nachdem der erste Schritt getan war, lag manches auf der Hand, und in der Tat sind einige Folgerungen, die wir weggelassen hatten, alsbald von anderen Seiten aufgegriffen worden. Unsere Veröffentlichung „Zur Ätiologie der malignen Tumoren" sollte anregen und auf eine bisher vernachlässigte Richtung hinweisen. Es sollte aber auch der gesamte Problemkomplex zur Diskussion gestellt und der medizinischen und chemischen Kritik unterbreitet werden. Einhellige Zustimmung haben wir nicht erwartet.

Es erübrigt sich, an dieser Stelle die erfreulicherweise nicht wenigen Stimmen anzuführen, die in der neuen Richtung einen wichtigen Schritt zum Ziel erblickten; aber auch die mannigfaltige Kritik möge hier im allgemeinen nur summarisch behandelt werden. Man kann sagen, daß im Laufe der zwei vergangenen Jahre ungefähr alles behauptet wurde, was einzuwenden möglich scheint.

Es hat uns überrascht, daß sich die wichtigsten Zweifel und Angriffe gegen die Richtigkeit unserer *experimentellen* Befunde richteten. Bekanntlich haben wir bei den meisten Bausteinen der Tumorproteine keine oder nur eine geringfügige Racemisierung gefunden. Immerhin war es von vorneherein nicht ausgeschlossen, daß wir bei irgendeiner *dieser* Aminosäuren eine starke Racemisierung übersehen hätten. Bezeichnenderweise hat man sich aber in keinem anderen Laboratorium die Mühe gemacht, die wichtigsten Aminosäuren aus Tumorproteinen ebenfalls zu isolieren und auf sterische Reinheit zu prüfen. Wir wissen heute, wie groß die Gefahr war, daß auch uns — wie seither manchen anderen Autoren — der hohe Gehalt an *d-Glutaminsäure* entgangen wäre. Hätten auch wir hier nur den natürlichen Antipoden aufgefunden, so würde man dieses für die Theorie negative Ergebnis sicherlich *nicht* in Zweifel gezogen haben . . .

Bei einer Aminosäure, die erst nach einem längeren Analysengang aus den Eiweißhydrolysaten isoliert werden kann, wären widerspruchsvolle Ergebnisse verschiedener Laboratorien nicht überraschend gewesen. Glutaminsäure ist jedoch eine der am leichtesten zu isolierenden Aminosäuren. Man erhält ihr kristallisiertes Hydrochlorid durch Sättigung mit Chlorwasserstoff, wobei man vorher zur Entfernung von Humusstoffen einige Minuten mit Cuprooxyd schüttelt (Methode von ABDERHALDEN). Dieses Verfahren hat den Nachteil, daß die Kristallisation eine Reihe von Tagen beansprucht und die Aufarbeitung der in einem zähen Sirup enthaltenen Rohkristalle eine gewisse Übung erfordert. Wir hatten zwar bei den beiden ersten Glutaminsäurepräparaten vorzügliche Ausbeuten (8 bzw. 9,5 % des Proteintrockengewichts), in den darauffolgenden Fällen waren diese jedoch beträchtlich kleiner. Der Racemisierungsgrad der isolierten Glutaminsäure zeigte aber bei den einzelnen Tumorarten sinngemäße Übereinstimmung. Englische und amerikanische Forscher hatten bei der Nacharbeitung unserer Versuche zumeist keinen Erfolg; sie bevorzugten daher die Methode von FOREMAN, bei welcher Glutaminsäure (zusammen mit Asparaginsäure) zunächst als Calcium- oder Bariumsalz abgeschieden und dann erst mit Chlorwasserstoff als Hydrochlorid isoliert wird. Bei diesem Verfahren erhält man nun in der Tat nur l-Glutaminsäure, überdies in sehr guter Ausbeute (etwa 10 % des Proteingewichts). So wurde der Einwand erhoben, daß die von uns erhaltenen Anteile an d-Glutaminsäure nicht „representative" für die totale Menge an Glutaminsäure wären. Nach den Arbeiten unserer Kritiker sollte also kein prinzipieller Unterschied zwischen Normalgewebe und Tumoren existieren, auch letztere würden höchstens 1—2 % d-Glutaminsäure liefern; die Fälle, in denen wir mehr d-Form fanden, versuchte man z. B. durch Racemisierung bei der Hydrolyse zu deuten.

Unser erster Erklärungsversuch, wonach das dl-Calciumglutaminat bei der Methode von FOREMAN durch größere Löslichkeit in der Mutterlauge verbliebe, erwies sich nicht als stichhaltig. Wir konnten dann aber zeigen, daß bei diesem Verfahren unter dem Einfluß der asymmetrischen Be-

standteile der Proteinhydrolysate eine Art Racematspaltung erfolgt; aus der Mutterlauge der Calciumfällung ließ sich nämlich Glutaminsäure mit entgegengesetztem Drehungssinn isolieren (vgl. 6. Mitt.). Bei dem untersuchten Brown-Pearce-Tumor erhielten wir neben 9,3% l-Form 3,6% d-Form, im ganzen also 12,9% des Proteingewichts. Im Laufe der Zeit sind die Ausbeuten an Glutaminsäure auch bei unseren gewöhnlichen Analysen erheblich verbessert worden, so daß der ursprüngliche Einwand längst hinfällig geworden ist.

Im Jahre 1940 erschien eine Arbeit von S. GRAFF, D. RITTENBERG u. G. L. FOSTER (J. of biol. Chem. **133**, 745), in der die Hydrolysate von 6 Tumoren durch Zusatz von dl-Glutaminsäure analysiert wurden, welche durch das Stickstoffisotop N^{15} markiert war. Zur Abscheidung der Glutaminsäure verwendeten auch diese Autoren die Methode von FOREMAN; sie kamen zu dem Ergebnis, daß höchstens 1% der totalen Glutaminsäure in der d-Form vorliegen könne.

Da uns das Stickstoffisotop nicht zur Verfügung stand, war die Methode der amerikanischen Autoren nicht unmittelbar zu kontrollieren. Wir hatten jedoch schon vorher [vgl. die Anmerkung H. S. **263**, 113 (1940)] angekündigt, daß wir die Proteinhydrolysate mit Hilfe von deuterierter d- und l-Glutaminsäure zu analysieren beabsichtigten. Diese Arbeit hat uns in der Zwischenzeit intensiv beschäftigt, wobei Herr G. J. VAN VEERSEN die Deuteriumanalysen (Fallmethode neben interferometrischer Bestimmung) ausführte, während Frl. Dr. H. ERXLEBEN die Mehrzahl der Tumoraufarbeitungen vornahm. Die Arbeiten sind noch voll im Gange, so daß es angezeigt erscheint, das Zahlenmaterial erst in einer ausführlichen Mitteilung niederzulegen. Das Ergebnis der bisher vorliegenden Analysen kann jedoch schon jetzt mit folgender Feststellung zusammengefaßt werden: Wir haben ohne Ausnahme in jedem der untersuchten Hydrolysate von malignen Tumoren d-Glutaminsäure nachweisen können. Der Racemisierungsgrad, welcher sich aus den gefundenen l- und d-Werten berechnet, stimmt mit dem früher aus dem Drehungswert gefolgerten befriedigend überein. So finden wir z. B. bei Brown-Pearce-Tumoren einen Mittelwert von 32%, bei Benzpyrentumoren von 11% d-Form, während die noch weiter zu ergänzenden Fälle von Normalgeweben d-Werte liefern, die innerhalb der Fehlergrenze liegen. Obschon beim Racemisierungsgrad für die einzelne Tumorart keine auffälligen Schwankungen beobachtet wurden, ist die Streuung der Totalwerte für beide Antipoden bei den verschiedenen Hydrolysaten größer als erwartet. Vermutlich hängt dies damit zusammen, daß im Proteinhydrolysat ein Teil der Glutaminsäure-Antipoden in einer nicht ohne weiteres mit den deuterierten Antipoden mischbaren Form (Pyrrolidoncarbonsäure? Bindung an Begleitstoffe?) vorhanden ist. Zur endgültigen Aufklärung dieser Verhältnisse sind noch zahlreiche Versuche erforderlich.

Die neue Geschwulsttheorie hatte eine stattliche Zahl von Arbeiten über „d-Peptidasen" zur Folge. Es ist an und für sich sehr zu begrüßen, daß hierdurch dieses früher recht vernachlässigte Gebiet eingehend erforscht wird. Wenn d-Peptide durch das Serum von Tumorträgern regelmäßig und in beträchtlichem Umfange gespalten würden, so könnte man geneigt sein, hierin eine unabhängige Stütze für die von uns im Jahre 1939 entwickelten Anschauungen zu erblicken. Wir haben jedoch schon in unserer 1. Mitteilung betont, daß die für den Tumor charakteristischen Proteasen bzw. Peptidasen offenbar in den Zellstrukturen fest „verankert" sind. Andernfalls wäre nicht zu begreifen, warum die Metastasen ebenso wie die Primärgeschwülste stets lokalisiert sind und das entartete Wachstum nicht gleichzeitig beim Gesamtorganismus in Erscheinung tritt. Die im Serum zirkulierenden Peptidasen können in einer mehr oder weniger lockeren Beziehung zu den entscheidenden Enzymen der Gewebe stehen; wahrscheinlich bewegt man sich somit bei den bisherigen Studien nur an der Peripherie des Hauptproblems. Bereitet man Enzymextrakte aus den Geweben, so darf man, wie die Erfahrungen bei den Aminosäureoxydasen zeigen, ebenfalls nicht a priori Schlußfolgerungen über die ursprüngliche sterische Selektivität ziehen. Ein positives Ergebnis erblicken wir in den Versuchen unserer 5. Mitteilung; diese haben gezeigt, daß nach Verfütterung von gekochtem Tumorgewebe in der Tat Peptide ausgeschieden werden, die vorwiegend aus d(-)Glutaminsäure aufgebaut sind.

Erst in der jüngsten Zeit sind durch die Verwendung von Isotopen Methoden aufgefunden worden, die einen näheren Einblick in den „Bausteinwechsel" der Gewebezellen „in situ" ermöglichen. Vor allem die Arbeiten amerikanischer Forscher haben auf diesem Gebiete zu einer Fülle neuer und zum Teil überraschender Ergebnisse geführt. Wir haben uns die Erfahrungen über die Verwendung von Deuterium für die biochemische Tumorforschung zunutze gemacht. Von den im Gange befindlichen Arbeiten möge bereits ein von Herrn A. J. KLEIN erhaltenes Ergebnis kurz erwähnt werden. Wir haben Ratten mit Benzpyrentumoren schweres Wasser injiziert, so daß die Körperflüssigkeit 1,5 Atomprozent Deuterium enthielt; die Tiere wurden dann 10 Tage mit Wasser getränkt, das 2,5 Atomprozent Deuterium enthielt [vgl. G. L. FOSTER, D. RITTENBERG und R. SCHOENHEIMER, J. of biol. Chem. **125**, 13 (1938)]. Es zeigte sich, daß die hierauf aus den Tumorproteinen isolierten Glutaminsäureantipoden hinsichtlich des Deuteriumgehalts stark voneinander abweichen. Damit ist widerlegt, daß die d(-)Glutaminsäure erst in vitro durch eine sekundäre Racemisierung aus der l-Form entsteht, da in diesem Fall die beiden Antipoden *gleichen* Deuteriumgehalt zeigen müßten. Noch wichtiger ist jedoch die Erkenntnis, daß bei den Antipoden schon *in vivo* Unterschiede in den enzymatischen Prozessen auftreten, die beim Bausteinwechsel bzw. der Neubildung einen verschiedenen Einbau von Deuterium zur Folge haben.

Kurze Originalmitteilungen.

Für die kurzen Originalmitteilungen ist ausschließlich der Verfasser verantwortlich.

Über einige Mutationen des Tabakmosaikvirus und eine „Parallelmutation" des Tomatenmosaikvirus*).

Es ist bekannt, daß im Verlauf der Vermehrung des Tabakmosaikvirus in Pflanzen Mutationen zu neuen, konstanten Stämmen auftreten[1–7]). In einigen Fällen kann man das Auftreten solcher Mutationen direkt am Erscheinen von in die normale Hellgrün-Dunkelgrün-Fleckung eingesprengten, scharf abgegrenzten „gelben Flecken" erkennen. Aus solchen Flecken lassen sich die mehrfach beschriebenen „Gelbstämme" des Tabakmosaikvirus isolieren und vermehren.

Ein in unserem Versuchsmaterial spontan aufgetretener Gelbstamm wurde in Anlehnung an die von F. O. Holmes[8]) vorgeschlagenen Bezeichnungen, die für das normale TM. den Namen *Marmor tabaci* var. *vulgare* vorsehen, als var. *flavum* bezeichnet. Er ruft auf *Nicotiana tabacum* „Samsun" primär gelbliche Flecken hervor; das frühe Sekundärsymptom ist durch eine besonders kräftige Aufhellung des Gewebes um die Adern gekennzeichnet, die nächstjüngeren Blätter bleichen fast völlig aus, und später entwickelt sich bei gegenüber normalem TM. viel stärkerer Wachstumshemmung der ganzen Pflanze und mehr oder weniger starken Blattdeformationen eine Gelb-Grün-Marmorierung (Fig. 1c).

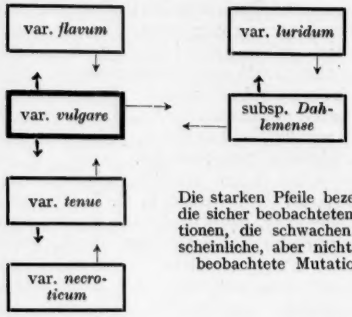
Bekannt sind auch Mutationen des TM. zu abgeschwächter Symptomausbildung. Ein von uns als var. *tenue* bezeichneter Stamm wurde aus Reibsaft von mit normalem TM. infizierten Pflanzen, die bei hoher Temperatur (34° C) kultiviert waren, über einen Einzelherd auf *Nicotiana glutinosa* isoliert. Auf *Nicotiana tabacum* „Samsun" fehlen wie beim normalen TM. primäre Symptome. Die Sekundärsymptome treten verzögert auf und bleiben schwächer. Die Fleckung beschränkt sich auf dunkler grüne Gewebepartien um die Adern und hellgrüne Zwischenfelder. Blattdeformationen fehlen (Fig. 1d).

Auf einer an diesem Symptom erkrankten Pflanze trat ein heller Fleck auf. Abimpfungen von diesem Fleck führten zu einem als var. *necroticum* bezeichneten Stamm, der ähnliche Symptome wie var. *tenue* auslöst, aber regelmäßig auf den dem primär infizierten Blatt folgenden Blättern kleine, helle nekrotische Flecken erzeugt (Fig. 1e).

In einer früheren Veröffentlichung[9]) wurde als „Tomatenmosaikvirus Dahlem 1940" ein dem Tabakmosaikvirus sehr nahe verwandtes Virus beschrieben und biologisch, chemisch und elektronenmikroskopisch näher charakterisiert. Auf Samsun-Tabak erzeugt dieses Virus ein noch schwächeres Sekundärsymptom als *M. tabaci* var. *tenue* (Fig. 1f). Es unterscheidet sich von normalem TM. und den bisher hier erwähnten Stämmen qualitativ dadurch, daß es auf „Java"-Tabak und *Nicotiana silvestris* nekrotische Primärsymptome erzeugt, während auf *Phaseolus vulgaris* solche ausbleiben. Um die enge Verwandtschaft dieses Virus mit TM. anzudeuten, es aber doch deutlich von den als Mutationen direkt beobachteten Stämmen abzusetzen, wäre es den Nomenklaturvorschlägen von Holmes folgend als *M. tabaci* subspec. *Dahlemense* zu bezeichnen.

Von besonderem Interesse für unsere Vorstellungen über die Natur der Virusmutationen scheint mir die Tatsache zu sein, daß auch von diesem Virus eine spontane Mutante isoliert und vermehrt werden konnte, die als „Parallelmutation" zu *flavum* aufgefaßt werden kann. Wir bezeichnen den so entstandenen Stamm als var. *luridum*. Dieser Stamm verhält sich hinsichtlich der Bildung nekrotischer Primärsymptome auf „Java"-Tabak und ihrem Fehlen auf *Phaseolus vulgaris* wie die subspec. *Dahlemense*. In seinen Symptomen auf *Nicotiana tabacum* „Samsun" weicht er in der gleichen Richtung von *Dahlemense* ab wie *flavum* von *vulgare:* 1. Als Primärsymptome entstehen auf „Samsun-Tabak" gelbe Flecken, 2. an Stelle der schwachen Hellgrün-Dunkelgrün-Fleckung tritt als Sekundärsymptom eine Gelb-Grün-Fleckung auf. 3. Die Wachstumshemmung ist gegenüber *Dahlemense* in etwa gleichem Maße verstärkt wie die von *flavum* gegenüber *vulgare* (Fig. 1g).

Die genetischen Beziehungen der hier beschriebenen verschiedenen Stämme des Tabakmosaikvirus sind in folgendem Schema zusammengefaßt:



Die starken Pfeile bezeichnen die sicher beobachteten Mutationen, die schwachen wahrscheinliche, aber nicht sicher beobachtete Mutationen.

Unter „Parallelmutaionen" bei Organismen versteht man Mutationen des gleichen Gens zum gleichen Allel bei verschiedenen Sippen. Die Proteinmoleküle zweier zwar nahe verwandter, aber doch deutlich verschiedener Viren müssen an bestimmten Stellen Verschiedenheiten ihres chemischen Baues aufweisen, die die spezifische Symptomausbildung der beiden Viren bedingen. Für andere Stellen der Moleküle ist eine übereinstimmende Struktur anzunehmen. Das Vorkommen von „Parallelmutationen" bei solchen Viren deutet darauf hin, daß an diesen Stellen ihrer Moleküle gleichartige oder ähnliche Veränderungen auftreten können.

Es wird eine wichtige Aufgabe der serologischen und chemischen Bearbeitung der Virusproteine von *vulgare*, *flavum*, *Dahlemense* und *luridum* sein, diese geforderten Verschiedenheiten und Übereinstimmungen im Molekülbau aufzufinden.

Berlin-Dahlem, Arbeitsstätte für Virusforschung der Kaiser Wilhelm-Institute für Biochemie und Biologie, den 1. Dezember 1941. G. Melchers.

*) Die Untersuchungen werden mit Unterstützung des *Reichsforschungsrates* unter Mitarbeit von Fräulein U. Woelfer durchgeführt.

1) J. H. Jensen, Phytopath. **26**, 266 (1933).
2) J. H. Jensen, Phytopath. **27**, 69 (1936).
3) H. H. McKinney, J. agric. Res. **51**, 951 (1935).
4) H. H. McKinney, J. Hered. **28**, 51 (1937).
5) F. O. Holmes, Phytopath. **24**, 845 (1934).
6) F. O. Holmes, Phytopath. **26**, 896 (1936).
7) E. Köhler, Biol. Zbl. **61**, 298 (1941).
8) F. O. Holmes, Handbook of phytopathogenic viruses, Minneapolis 1939.
9) G. Melchers, G. Schramm, H. Trurnit u. H. Friedrich-Freksa, Biol. Zbl. **60**, 524.

Zur vergleichenden Charakterisierung einiger Mutanten des Tabakmosiakvirus.

Bei der großen theoretischen und praktischen Bedeutung der Virusmutationen ist es wichtig, die den Mutationen zugrunde liegenden chemischen Veränderungen näher kennenzulernen. Es wurden daher einige der von G. Melchers (s. vorstehende Mitteilung) biologisch isolierten Mutanten des Tabak-Mosaik-Virus (TM.-Virus) von uns vergleichend untersucht. Die Ergebnisse sollen später ausführlich veröffentlicht werden. An dieser Stelle berichten wir zunächst über die *elektrophoretische Charakterisierung* des *flavum*- und *tenue*-Stammes und ihren Vergleich mit dem normalen TM.-Virus. Diese Stämme sind *chemisch* dem TM.-Virus sehr ähnlich. Die *elektronenmikroskopischen* Abbildungen zeigen, daß es sich wie beim TM.-Virus um stäbchenförmige Moleküle handelt, sie *kristallisieren* wie das TM.-Virus in parakristallinen Nadeln und stehen sich auch *serologisch* sehr nahe. Trotz der nahen Verwandtschaft ergaben die Messungen der Wanderungsgeschwindigkeiten im elektrischen Feld in Abhängigkeit vom p_H charakteristische Unterschiede

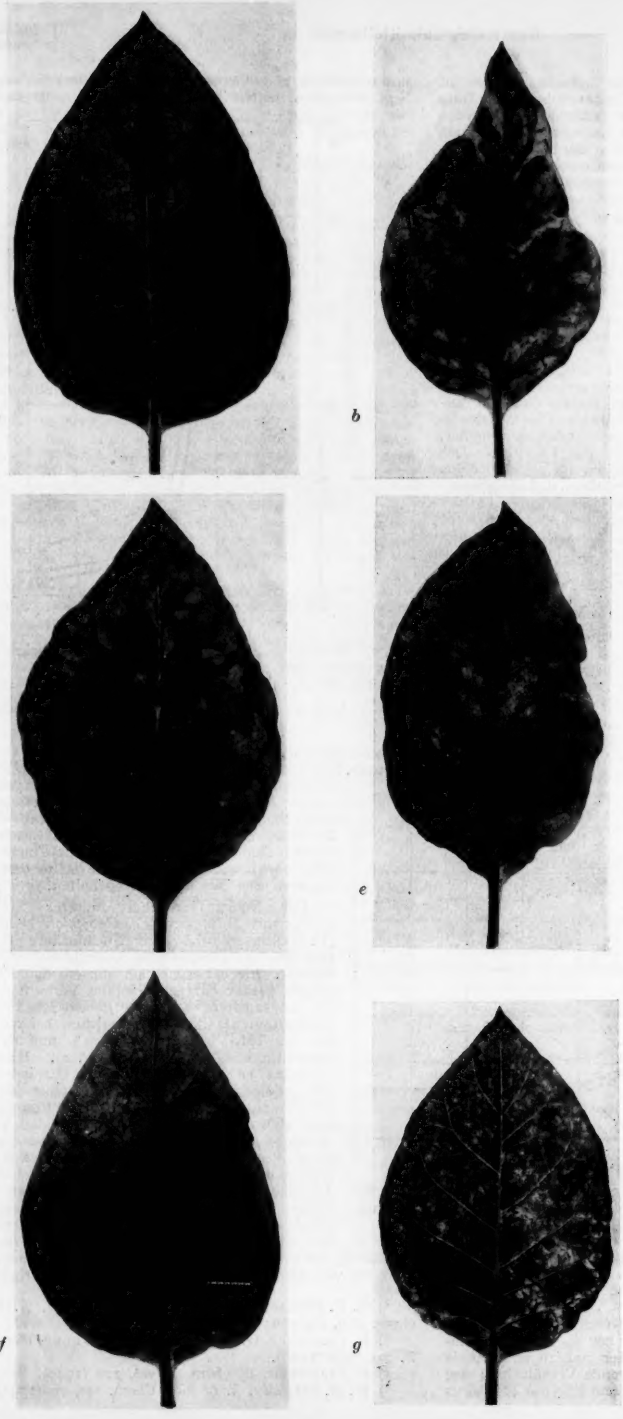


Fig. 1.
Sekundärsymptome von Mutanten des Tabakmosaikvirus auf Blättern von *Nicotiana tabacum* „Samsun".

a gesund, *b* Tabakmosaikvirus = *Marmor tabaci* var. *vulgare* Holmes, *c* var. *flavum*, *d* var. *tenue*, *e* var. *necroticum*, *f* „Tomatenmosaik Dahlem 1940" = *Marmor tabaci* sspec. *Dahlemense*, *g* sspec. *Dahlemense* var. *luridum*.

Die im Schwarz-Weiß-Photo erkennbare Helldunkelfleckung bei *b*, *d*, *e* und *f* ist in der Natur eine Hellgrün-Dunkelgrün-Fleckung, bei *c* und *g* sind die helleren Teile mehr gelblich. Bei *e* sind die sehr kleinen, aber deutlichen hellen, nekrotischen Flecken zu beachten. $\sim 1/2$ nat. Gr.

Figur 1 der Kurzen Originalmitteilung MELCHERS auf Seite 48.

zwischen diesen Viren (Fig. 1). Die Versuche wurden mit dem Elektrophorese-Apparat von TISELIUS bei einer Temperatur von +1° durchgeführt. Als Pufferlösungen wurden Mischungen einwertiger Ionen von 0,02 mol. Konzentration benutzt. Zur Kontrolle der Apparatur wurden einige Messungen mit Hämocyanin durchgeführt, wobei sich eine gute Übereinstimmung der gefundenen Beweglichkeiten mit den in der Literatur angegebenen Werten ergab.

Die Beweglichkeit des TM.-Virus im *p*h-Bereich von 3,6 bis 5 bei einer Versuchstemperatur von 20° wurde bereits von ERIKSON-QUENSEL und SVEDBERG[1]) bestimmt. Der isoelektrische Punkt (I.E.P.) des TM.-Virus liegt hiernach bei p_H 3,45. Wir haben die Messungen auf den gesamten Stabilitätsbereich des TM.-Virus von p_H 2—10 ausgedehnt, hinsichtlich des I.E.P. und der Neigung der Beweglichkeit-p_H-Kurve (du/dp_{H_0}) in der Nähe desselben ergab sich eine gute Übereinstimmung mit den von den schwedischen Autoren gefundenen Werten, wenn diese auf +1° umgerechnet werden.

Die Beweglichkeit-p_H-Kurve des *flavum*-Virus ist annähernd parallel zu der Kurve des TM.-Virus ins Alkalische verschoben. In Richtung zur Kathode wandert es schneller, in Richtung zur Anode langsamer als das TM.-Virus. Der I.E.P. ist entsprechend um 0,3 Einheiten auf p_H 3,8 erhöht. Diese Verschiebung läßt sich nur so erklären, daß die *flavum*-Mutante *mehr basische* bzw. *weniger saure Gruppen* enthält als das TM.-Virus. In seinem biologischen Verhalten steht das *flavum*-Virus den von KAUSCHE, PFANKUCH und STUBBE beschriebenen Mutanten TM. 44 und TM. 88 nahe. Auch diese Stämme wandern langsamer als das TM.-Virus. Nach der relativen Wanderungsgeschwindigkeit, bezogen auf TM.-Virus, könnte unser *flavum*-Stamm mit der „Radiumvariante" TM. 88 identisch sein. Die von diesen Autoren bestimmten Absolutwerte der Beweglichkeiten des normalen TM. als auch des TM. 88 weichen allerdings von den unsrigen ab. Doch ist ein genauer Vergleich nicht möglich, da nur ein Meßpunkt bei p_H 6,9 angegeben ist.

Die *tenue*-Mutante unterscheidet sich in ihrer Beweglichkeit nur wenig vom TM.-Virus. Durch sorgfältige Einzelmessungen und durch Elektrophorese der Mischungen der beiden Viren läßt sich aber zeigen, daß der *tenue*-Stamm oberhalb p_H 5 deutlich schneller wandert als das TM.-Virus.

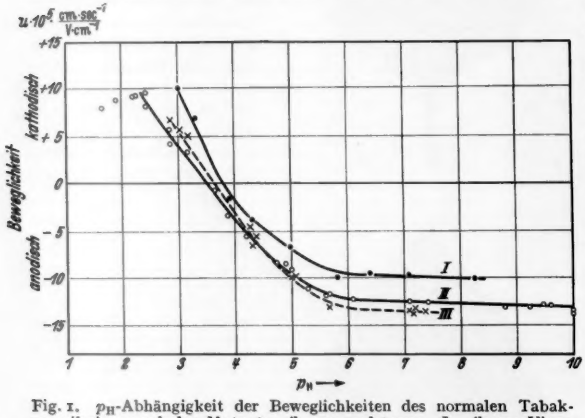


Fig. 1. p_H-Abhängigkeit der Beweglichkeiten des normalen Tabakmosaikvirus und der Mutanten *flavum* und *tenue*. *I* = *flavum*-Virus, *II* = TM.-Virus, *III* = *tenue*-Virus.

Unterhalb p_H 5 steigt die Kurve etwas steiler an als beim TM.-Virus, so daß diese Mutante auch im sauren Gebiet schneller wandert als das TM.-Virus. Der I.E.P. liegt bei p_H 3,65.

Der Vergleich der Wanderungsgeschwindigkeiten läßt sich besonders genau im Gebiet zwischen p_H 6 und 8 durchführen, da die Geschwindigkeiten hier nahezu unabhängig vom p_H sind. Hier ergeben sich folgende Verhältnisse: Am schnellsten wandert das *tenue*-Virus, dann folgt das TM.-Virus und schließlich in größerem Abstand das *flavum*-Virus. Es liegt nahe, diese Unterschiede in den Wanderungsgeschwin-

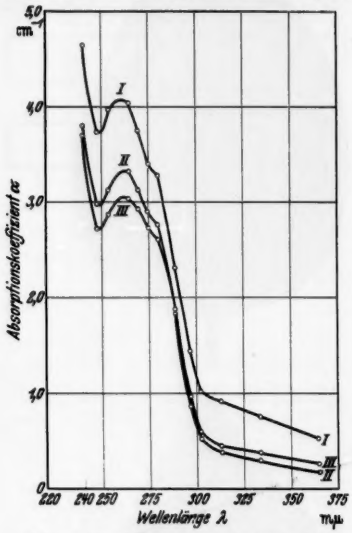


Fig. 2. Absorptionsspektren des normalen Tabakmosaikvirus und der Mutanten *flavum* und *tenue*. *I* = *flavum*-Virus. *II* = TM.-Virus, *III* = *tenue*-Virus. Absorptionskoeffizient $a = \frac{1}{c \cdot d} \cdot \log \frac{I_0}{I}$ cm^{-1}, c = Konzentration in g/l, d = Schichtdicke in cm.

digkeiten auf einen verschiedenen Nucleinsäuregehalt zurückzuführen. So kamen PFANKUCH, KAUSCHE und STUBBE[2]) sowie PFANKUCH[3]) auf Grund ihrer Versuchsergebnisse zu der Anschauung, daß die Mutationen hauptsächlich auf quantitative oder qualitative Veränderungen im Nucleinsäureanteil zurückzuführen sind. Die in Richtung zur Anode am *langsamsten* wandernde Mutante sollte demnach *am wenigsten* Nucleinsäure enthalten.

Der Nucleinsäuregehalt unserer Stämme wurde mit Hilfe der *UV-Absorption* bestimmt (H. DANNENBERG). Die Nucleinsäure besitzt hier eine charakteristische Absorptionsbande bei 260 mμ. Hierbei ergab sich nun ein den Erwartungen gerade entgegengesetztes Verhalten. Der am langsamsten wandernde *flavum*-Stamm zeigt bei weitem die höchste Absorption bei 260 mμ, die des TM.-Virus lag etwa 20% und die des *tenue*-Stammes 30% tiefer (Fig. 2). Hiernach erscheint es ausgeschlossen, die Erniedrigung der anodischen Beweglichkeit auf einen Mindergehalt an Nucleinsäure zurückzuführen, es muß vielmehr angenommen werden, daß *bei der Mutation* des TM.-Virus zum *flavum*-Stamm auch *Veränderungen im Eiweißanteil* vor sich gegangen sind, die zu einem Überschuß an basischen Gruppen geführt haben. Diese Tatsache steht in Übereinstimmung mit einem Ergebnis von STANLEY[4]), der ebenfalls feststellte, daß durch Mutationen Veränderungen im Eiweißanteil der Virusarten hervorgerufen werden können. Er fand bei verschiedenen Mutanten des TM.-Virus erhebliche

[1]) B. R. ERIKSON-QUENSEL u. T. SVEDBERG, J. amer. chem. Soc. **58**, 1863 (1936).
[2]) E. PFANKUCH, G. A. KAUSCHE u. H. STUBBE, Biochem. Z. **304** (238 (1940).
[3]) E. PFANKUCH, Biochem. Z. **306**, 125 (1940).
[4]) W. M. STANLEY, J. of biol. Chem. **140**, 70 (1941).

Unterschiede in der Aminosäurenzusammensetzung der Virusproteine, dagegen nicht im Nucleinsäuregehalt.

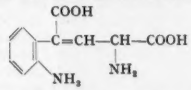
Berlin-Dahlem, Arbeitsstätte für Virusforschung der Kaiser Wilhelm-Institute für Biochemie und Biologie, Chemische Abteilung, den 1. Dezember 1941.

G. SCHRAMM. L. REBENSBURG.

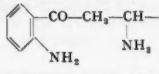
Zur Konstitution des Kynurenins.

Das im Harn von Kaninchen nach l-Tryptophan-Gaben auftretende Stoffwechselprodukt *Kynurenin*[1]) hat entwicklungsphysiologisches Interesse gewonnen durch die Feststellung, daß seine Zufuhr die helläugigen Fliegen der Rasse *vermilion (vbw)-Drosophila melanogaster* bzw. die rotäugigen Mehlmotten der Rasse *a-Ephestia kühniella* dazu befähigt, dunkles Augenpigment zu bilden[2]). Kynurenin ist demnach imstande, die Funktion eines genabhängigen Stoffes, des sog. v^+-(= a^+-) *Stoffes* zu übernehmen. Die bei der Aufarbeitung von *Calliphora*-Extrakten auf v^+-Stoff gesammelten Erfahrungen[2]), das Vorkommen des Kynurenins in Insekteneiern (BOMBYX, Rasse *white-l*)[3]) und der Befund, daß Kynurenin durch α-Oxy-tryptophan ersetzbar ist[4]), sprechen dafür, daß das Kynurenin mit dem natürlichen v^+-(= a^+-) *Stoff* identisch ist. Aus den quantitativen Beziehungen zwischen zugeführtem Kynurenin und der Menge des gebildeten Augenpigments ist zu folgern, daß das Kynurenin in das Pigment eingebaut wird, also einen *genabhängigen Baustoff* darstellt; 1 γ Kynurenin, das in den Körper von *a-Ephestia*-Puppen eingeführt wird, bewirkt die Bildung von ungefähr 0,55 γ Pigment im Kopf des Tieres[5]).

Für die weitere stoffliche Analyse des Pigmentierungsvorganges war die sichere Kenntnis von der Konstitution des Kynurenins Vorbedingung. KOTAKE[1]) und Mitarbeiter haben für Kynurenin die Zusammensetzung $C_{11}H_{12}N_2O_4$ ermittelt und ihm die Konstitutionsformel

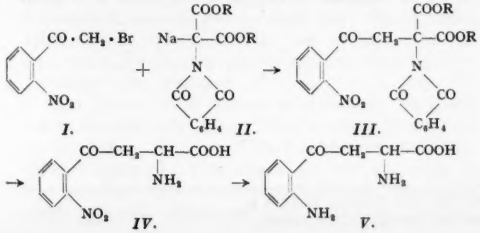


zuerteilt. Wir kamen im Lauf unserer Untersuchungen zu anderen Ergebnissen. Mehrere Analysen des schwer verbrennbaren und leicht Kristallwasser zurückhaltenden Kynurenins, das wir mehrfach nach der Vorschrift von KOTAKE aus Kaninchenharn isolierten und das stets alle in der Literatur beschriebenen Eigenschaften aufwies, und die Analysen einiger seiner Derivate, führten uns zur wahrscheinlichen Molekularzusammensetzung $C_{10}H_{12}N_2O_3$ für die freie Aminosäure. Da Kynurenin sich bei der acidimetrischen Titration in alkoholischer Lösung wie eine *Mono*carbonsäure verhält, im Ultraviolett eine dem o-Amino-acetophenon entsprechende Absorption zeigt und bei der Behandlung mit Alkali in o-Amino-acetophenon übergeht, haben wir seit etwa einem Jahr die Strukturformel einer *o-Amino-phenacyl-amino-essigsäure*



für den wahrscheinlichsten Ausdruck seiner Konstitution gehalten[6]).

Es ist uns gelungen, diese Formel durch die *Synthese des d, l-Kynurenins* zu sichern. Zur Darstellung der o-Amino-phenacyl-amino-essigsäure schlugen wir folgenden Weg ein:



I. *II.* *III.* *IV.* *V.*

o-Nitro-phenacylbromid[7]) (I) wurde mit Natrium-phthalimidomalonester (II) zum o-Nitro-phenacyl-phthalimido-malonester (III) vom Schmp. 155—156° kondensiert, der bei energischer saurer Verseifung unter Kohlendioxydentwicklung in die o-Nitro-phenacyl-amino-essigsäure (IV) vom Schmp. 186—187° (als Hydrochlorid) übergeht. Durch Reduktion der Nitrogruppe erhielten wir die o-Amino-phenacyl-amino-essigsäure (V), die als Sulfat abgeschieden und charakterisiert wurde.

Die synthetisch dargestellte Substanz zeigt — wenn man von ihrem Razemat-Charakter absieht — völlige Übereinstimmung mit dem natürlichen Kynurenin. Das Sulfat der o-Amino-phenacyl-amino-essigsäure (V) färbt sich bei 166° dunkel und schmilzt bei 194° unter Zersetzung. Ein gleiches Verhalten zeigt das Kynurenin-Sulfat und die Mischung beider. Die von uns ermittelte analytische Zusammensetzung der Verbindungen entspricht den Erwartungen (ber. für $C_{10}H_{12}N_2O_3 \cdot H_2SO_4$: C 39,19, H 4,61, N 9,15, S 10,47; gef. für Kynurenin-sulfat: C 39,13, H 4,77, N 8,80, S 10,42; gef. für das synthetische Sulfat: C 39,03, H 4,85, N 9,19, S 10,24).

Nach Messungen von H. DANNENBERG zeigen Kynurenin und die synthetische Aminosäure (gemessen als Sulfate) völlig identische Absorptionsspektren im Ultraviolett mit charakteristischen Maxima bei 253 mμ ($\varepsilon = 6{,}7 \cdot 10^3\ cm^{-1}$) und bei etwa 365 mμ ($\varepsilon = 4{,}1 \cdot 10^3\ cm^{-1}$). Sie liefern beide die für das Kynurenin angegebenen Farbreaktionen[8]) mit Phenylhydrazin-Bicarbonat und Schwefelsäure bzw. mit Dimethyl-amino-benzaldehyd und Wasserstoffsuperoxyd und verbrauchen bei der acidimetrischen Titration in alkoholischer Lösung als Sulfate die gleiche (3 Mol entsprechende) Menge Alkali. Beim Erhitzen mit Barytlauge liefern sie o-Amino-acetophenon (Jasmingeruch).

Die Prüfung der rac. o-Amino-phenacyl-amino-essigsäure (V) auf ihre *physiologische Wirksamkeit* wurde im Kaiser Wilhelm-Institut für Biologie durchgeführt und hat ergeben, daß das synthetische Produkt die Augen von *v-Drosophila* und *a-Ephestia* in demselben Sinne ausfärbt wie das natürliche Kynurenin. Die Auswertung erfolgte zunächst in dem von R. DANNEEL[9]) entwickelten Schnelltest an überlebenden Augen von Drosophilapuppen. Die in diesem Test festgestellte volle Wirksamkeit der synthetischen Aminosäure wurde im Futtertest an Drosophila und im Injektionstest an Drosophila und Ephestia bestätigt; ein genauer quantitativer Vergleich der Wirksamkeiten von natürlichem l-Kynurenin und der rac. o-Aminophenacyl-amino-essigsäure wird zur Zeit durchgeführt. Herrn Prof. KÜHN und Herrn Prof. DANNEEL danken wir für die physiologischen Auswertungen.

Aus den vorliegenden Ergebnissen ziehen wir den Schluß, daß dem l-Kynurenin die Konstitution einer l-o-Amino-phenacyl-amino-essigsäure zukommt. Die Spaltung des synthetisch gewonnenen Razemats in optische Antipoden wird durchgeführt.

Berlin-Dahlem, Kaiser Wilhelm-Institut für Biochemie, den 4. Dezember 1941.

A. BUTENANDT. W. WEIDEL, z. Z. bei der Wehrmacht.
W. VON DERJUGIN.

---

[1]) Y. KOTAKE, Erg. Physiol. **37**, 245 (1935).

[2]) A. BUTENANDT, W. WEIDEL u. E. BECKER, Naturwiss. **28**, 63 (1940).

[3]) H. KIKKAWA, Drosophila information service **14**, 51 (1941).

[4]) A. BUTENANDT, W. WEIDEL u. E. BECKER, Naturwiss. **28**, 447 (1940).

[5]) A. KÜHN u. E. BECKER, Biol. Zbl. (im Druck).

[6]) Darüber hat der eine von uns am 18. I. 1940 in einem Vortrag in Göttingen berichtet. Vgl. das — nicht vom Vortragenden verfaßte — Referat in Z. angew. Chem. **54**, 89 (1941).

[7]) ARNDT u. EISTERT, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 1366 (1927).

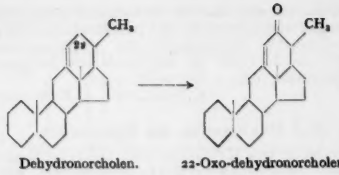
[8]) Y. KOTAKE u. Mitarbeiter, l. c. u. Hoppe-Seylers Z. **270**, 60 (1941).

[9]) Biol. Zbl. **61**, 388 (1941).

Über die Einwirkung von Colibakterien auf Dehydronorcholen.

Ausgehend von der Fragestellung, ob man beim Menschen mit der Möglichkeit einer *endogenen Entstehung krebsauslösender Stoffe* unter Mitwirkung der — vielleicht pathologisch veränderten — Darmflora zu rechnen hat, haben DRUCKREY, RICHTER und VIERTHALER[1]) aus dem Stuhl von Patienten mit rectoskopisch sichergestelltem Rectumkrebs *Colibakterien* auf Pepton-Sauton-Nährboden gezüchtet und mit ihnen eine Reihe verschiedener Versuchsserien angesetzt. In einer der gewählten Versuchsanordnungen wurde den Nährböden *Dehydronorcholen*, die physiologisch inaktive Vorstufe des cancerogen wirksamen Methylcholanthrens bei seiner Darstellung aus Desoxycholsäure im Laboratorium[2]), in einer Konzentration von 5 mg% zugesetzt. Die 24 Stunden lang im Brutofen gehaltenen Kulturen wurden mit reinem Benzol extrahiert. Der Extraktrückstand wurde in Erdnußöl aufgenommen und die Konzentration so eingestellt, daß 1 mg des ursprünglich zugesetzten Dehydronorcholens sich in 1 ccm Öl befand. Zur Prüfung auf krebserzeugende Wirkung wurden je 0,5 ccm dieser Lösung in 6 Einzeldosen im Abstand von 1 Woche an Ratten subkutan injiziert. Bei 3 von 6 Ratten wurde das Auftreten von Sarkomen beobachtet, von denen sich eines an der Injektionsstelle befand. Eine vierte und fünfte Geschwulstbildung wurde bei einer anderen Gruppe von 6 Ratten beobachtet, die mit einem gleichartig hergestellten Extrakt aus *bestrahlten* Krebs-Coli-Kulturen mit Dehydronorcholen behandelt worden war; die Bestrahlung erfolgte 2 Stunden nach der Bebrütung durch Ultraviolettlicht für 10 Minuten aus 50 cm Entfernung.

Nach diesen Ergebnissen mußte man mit der Möglichkeit rechnen, daß Colibakterien krebskranker Menschen die Fähigkeit haben können, Dehydronorcholen in einen krebserzeugenden Stoff umzuwandeln, falls sie nicht selbst schon cancerogene Stoffe zu bilden vermögen. In Arbeitsgemeinschaft mit den genannten Autoren haben wir die Frage geprüft, ob Colibakterien imstande sind, das der Nährlösung zugesetzte Dehydronorcholen chemisch zu verändern. Wir prüften sowohl die in den Versuchen von DRUCKREY, RICHTER und VIERTHALER verwendeten Krebs-Coli-Bakterien als auch normale Colistämme von nicht an Krebs erkrankten Erwachsenen und von Kindern. Es hat sich bei diesen Versuchen ergeben, daß ***alle von uns geprüften Coliarten Dehydronorcholen oxydativ angreifen und abbauen***, wenn man diesen Stoff bei 37° in Sauton-Nährlösung in Gegenwart von Luft der Einwirkung der Bakterien aussetzt; dabei ist Voraussetzung, daß der Nährlösung kein oder nur wenig Pepton als Nahrungsmittel zugesetzt wird. Es ist uns gelungen, eines der Abwandlungsprodukte des Dehydronorcholens in kristallisierter Form zu fassen und in seiner Struktur zu klären; führt man die Bebrütung über 14 Tage bis 4 Wochen in einer Nährlösung durch, die 50 mg Dehydronorcholen auf 150 ccm enthält, so liegen nach dem Abbruch des Versuches 20—25% des Dehydronorcholens in Form des bisher unbekannten *22-Oxo-dehydronorcholens* vor:



Dehydronorcholen. 22-Oxo-dehydronorcholen.

Dieses Oxydationsprodukt des Dehydronorcholens kristallisiert in Nädelchen vom Schmp. 157°, es zeigt eine optische Drehung $[\alpha]_D$: +81,5° (in Äthanol) und bildet ein Oxim vom Schmp. 175—176°. Denselben Stoff konnten wir durch Oxydation von Dehydronorcholen mit Chromsäure bei 55° gewinnen, seine Konstitution wurde durch oxydativen Abbau gesichert.

Das reine 22-Oxo-dehydronorcholen ist als α,β-ungesättigtes Keton durch eine charakteristische Ultraviolettabsorption mit einem Maximum bei 234 mμ, $\varepsilon = 15500$ (in Äther) ausgezeichnet. Da sich bei der bakteriellen Oxydation des Dehydronorcholens kein weiterer neutraler Stoff bildet, der im gleichen Gebiet absorbiert, ist es möglich, die Anwesenheit des 22-Oxo-derivates mit Hilfe der UV-Absorptionsmessungen nachzuweisen und seine Entstehung quantitativ zu verfolgen. Die oben angegebene Umwandlung von 20—25% des Dehydronorcholens ist auf diese Weise ermittelt worden; die Reindarstellung des 22-Oxo-dehydronorcholens erfolgte durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd und lieferte in den entsprechenden Ansätzen eine Ausbeute von 15—18%, bezogen auf Dehydronorcholen.

Versuche über die Veränderung des Dehydronorcholens durch Colibakterien in Abhängigkeit von der Zeit haben ergeben, daß Dehydronorcholen von den Bakterien allmählich oxydativ völlig abgebaut wird und daß das isolierte 22-Oxo-dehydronorcholen ein Zwischenprodukt dieses Abbaues ist. Während nach 8tägiger Einwirkung noch 56% des zugesetzten Dehydronorcholens wieder gewinnbar sind, findet man nach 28 Tagen 31% und nach 41 Tagen nur noch 14% des Ausgangsmaterials wieder. Die Ausbeute an 22-Oxo-dehydronorcholen durchläuft zwischen 16 und 28 Tagen ein Maximum, es wird bei längerer Einwirkung der Bakterien weiter abgebaut. Bisher war es uns nicht möglich, andere Produkte des Abbaues kristallin zu fassen, es bedarf aber besonderer Betonung, daß Stoffe von aromatischem Charakter, die sich in der Ultraviolettabsorption sicher zu erkennen geben müßten, nicht auftreten: *Die Entstehung von Methylcholanthren oder einer ihm nahestehenden aromatischen Verbindung aus Dehydronorcholen ist bei der Einwirkung von Colibakterien unter den bisher verwendeten Bedingungen nicht nachweisbar.* Ob das isolierte 22-Oxo-dehydronorcholen cancerogen wirksam ist, wird zur Zeit geprüft.

Die aufgefundene biochemische Überführung des ungesättigten Kohlenwasserstoffes in ein α,β-ungesättigtes Keton ist in ihrem Typus bemerkenswert; wir prüfen die Frage, wie weit diese Reaktion von allgemeiner Bedeutung und Gültigkeit ist.

Kaiser Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem, den 5. Dezember 1941. A. BUTENANDT. H. DANNENBERG.

[1]) Naturwiss. 29, 63 (1941) — Klin. Wschr. 1941, 781.
[2]) WIELAND u. DANE, Hoppe-Seylers Z. 219, 243 (1933). — J. W. COOK u. HASLEWOOD, J. chem. Soc. (Lond.) 1934, 428.

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur: FRITZ SÜFFERT, Berlin W 9.
Springer-Verlag in Berlin W 9. — Druck der Spamer A.-G. in Leipzig.